

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Zdenka Šitum

INCIDENCIJA, TIJEK I LIJEČENJE SINDROMA OVARIJSKE
HIPERSTIMULACIJE (OHSS) U CENTRU ZA HUMANU REPRODUKCIJU KBC
SPLIT

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Zdenka Šitum

**INCIDENCIJA, TIJEK I LIJEČENJE SINDROMA OVARIJSKE
HIPERSTIMULACIJE (OHSS) U CENTRU ZA HUMANU REPRODUKCIJU KBC
SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc.dr.sc. Jelena Marušić, dr.med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. NEPLODNOST..... | 2 |
| 1.2. EPIDEMIOLOGIJA NEPLODNOSTI..... | 2 |
| 1.3. ETIOLOGIJA NEPLODNOSTI..... | 2 |
| 1.4. RIZIČNI ČIMBENICI ŽENSKNE NEPLODNOSTI..... | 3 |
| 2.1. LIJEČENJE NEPLODNOSTI..... | 3 |
| 2.2. METODE MEDICINSKI POTPOMOŽNUTE OPLODNJE..... | 4 |
| 2.2.1. Artefijalna inseminacija..... | 4 |
| 2.2.2. Izvantjelesna oplodnja..... | 4 |
| 2.2.3. Prijenos gameta ili zigota u jajovod..... | 7 |
| 2.3. STIMULCIJA OVULACIJE..... | 7 |
| 2.3.1. Lijekovi za stimulaciju ovulacije..... | 8 |
| 2.3.2. Protokoli za izvantjelesnu oplodnju..... | 9 |
| 3.1. SINDROM HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA | 10 |
| 3.1.1. Patofiziologija sindroma hiperstimulacije jajnika..... | 10 |
| 3.1.2. Klasifikacija sindroma hiperstimulacije jajnika..... | 11 |
| 3.1.3. Incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika..... | 11 |
| 3.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAZVOJ SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA..... | 12 |
| 3.3. KLINIČKA SLIKA SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA | 13 |
| 3.4. LIJEČENJE SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA | 14 |
| 3.5. PREVENCIJA SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA..... | 15 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 3. MATERIJAL I METODE..... | 19 |
| 4. REZULTATI | 22 |
| 5. RASPRAVA | 33 |
| 6. ZAKLJUČCI | 41 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE..... | 44 |
| 8. SAŽETAK..... | 49 |
| 9. SUMMARY..... | 52 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 55 |

ZAHVALA

Najljepša hvala mojoj mentorici, doc.dr.sc. Jeleni Marušić na profesionalnoj pomoći pri pisanju ovog rada, strpljenju i susretljivosti.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj ljubavi i potpori tijekom cijelog školovanja.

Hvala Toniju, na svemu.

1. UVOD

1.1 NEPLODNOST

Hrvatski termin neplodnost uporabnim značenjem odgovara sterilitetu, odnosno stanju u kojem u para u reprodukcijskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godinu dana ne dolazi do trudnoće. Opisano stanje je primarni sterilitet. Sekundarni sterilitet je stanje nemogućnosti postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće. Valja napomenuti kako razlikujemo i umanjenu plodnost koja označava stanje u reprodukcijskom nastojanju para pri kojem trudnoća može nastupiti, ali u pravilu nakon dužeg razdoblja nego što je to u normalno plodnog para (1).

Neplodnost je proglašena bolešću i ozbiljnim globalnim medicinskim i socijalnim problemom. Naime, osim medicinskih čimbenika koji uvelike utječu na neplodnost, postoji i cijeli niz nemedicinskih čimbenika poput socijalnog statusa, ekonomske situacije u državi, svjetonazorskih stajališta i tako dalje..

1.2. EPIDEMIOLOGIJA NEPLODNOSTI

U posljednjih 30 godina trend je porasta stope neplodnosti za čak 5% i to znatnije u razvijenim nego u nerazvijenim zemljama. U razvijenim zemljama neplodno je 15-17% parova, od toga 5-7% parova ima umanjenu plodnost, a 10-12% parova stvarnu neplodnost tj. ne zanose bez liječenja (1-3).

U Republici Hrvatskoj neplodnost ili umanjenu plodnost bilježi oko 80 000 parova. Više od polovine ne traži pomoć liječnika (2).

1.3. ETIOLOGIJA NEPLODNOSTI

Istraživanje razloga neplodnosti ukazuje na to da je ona rezultat anatomskih, fizioloških ili endokrinoloških nepravilnosti. Za postizanje začeća muškarac mora biti sposoban unijeti odgovarajući broj funkcionalno normalnih spermija u gornji dio rodnice partnerice u odgovarajućem periovulacijskom razdoblju. Znači da muškarac mora imati primjerenu spermatogenezu, što uključuje uspješnu maturaciju sperme u epididimisu, uredan prijenos sperme, odgovarajuću funkciju akcesornih žlijezda i pravilnu erektilnu i ejakulacijsku funkciju. Žena mora imati uredan ovulacijski ciklus, prikladnu cervikalnu sluz koja omogućava preživljavanje spermija, odgovarajući endometrij i prohodne jajovode. Poremećaji navedenih

funkcija dovode do neplodnosti (3). Prema navedenom, uzroci neplodnosti se mogu podijeliti na one vezane uz ženski čimbenik, muški čimbenik, zajedničke uzroke ili pak nepoznate tj. nejasne uzroke neplodnosti (1). U 40% slučajeva radi se o muškoj neplodnosti, u 50% slučajeva o ženskoj neplodnosti, a nejasni ili nepoznati uzroci su zastupljeni s 10%. U 1/3 parova uzroci su obostrani. Najčešći uzrok neplodnosti u muškarca je abnormalnost stvaranja spermija, dok su u žena najčešći problemi ovulacijska disfunkcija i neprohodni jajovodi (tzv. tubarni faktor) (3). U nastavku ćemo obraditi uzroke ženske neplodnosti.

Ovulacijska disfunkcija podrazumijeva kronični izostanak ovulacije ili odviše rijetke ovulacije. Stoga ne dolazi do oslobađanja jajne stanice. Uspješna indukcija ovulacije je moguća u slučaju hipogonadotropnog hipogonadizma, normogonadotropne anovulatornosti i hiperprolaktinemije. Indukcija ovulacije nema smisla u hipergonadotropnom hipogonadizmu. Najsigurniji dokaz sposobnosti ovulacije je dinamičko praćenje folikulogeneze ultrazvukom, određivanje periovulacijske koncentracije estradiola i luteinizirajućeg hormona (LH) te progesterona sredinom luteinske faze ciklusa. Dijagnostičkim postupcima kao što su histerosalpingografija, laparoskopija, histeroskopija, tuboskopija i faloposkopija je moguće ispitati strukturno stanje oplodnog puta. Biološko-funkcionalno stanje oplodnog puta provjerava se mikrobiološkim brisevima ili histološkim pregledom bioptata rodnice, vrata maternice i kavana, a laparoskopski iz jajovoda i dna male zdjelice (1).

1.4. RIZIČNI ČIMBENICI ŽENSKE NEPLODNOSTI

Istražuju se brojni rizični čimbenici neplodnosti. Njihova važnost je u tome što predstavljaju način života, odnosno životni stil koji se može mijenjati i na koji možemo utjecati na taj način poboljšavajući opće zdravlje i plodnost (4,5). Neki od važnijih su: dob u kojoj se žene odlučuju na rađanje, prehrana, indeks tjelesne mase, tjelovježba, stres, pušenje cigareta, konzumacija alkohola i kave kao i izloženost nepovoljnim okolišnim čimbenicima (4,6-9).

2.1. LIJEČENJE NEPLODNOSTI

Medicinski potpomognuta oplodnja obuhvaća metode liječenja koje liječe dokazanu neplodnost jednog ili obaju partnera. Njima se liječi 70-80% svih uzroka neplodnosti, ali primjenjuju se tek onda kad su sve ostale metode liječenja ostale neuspješne (10,11). Obavezno se odabire što jednostavnija metoda liječenja, dokazane uspješnosti, a najmanjeg rizika za

pacijenticu i dijete. Ranije i brže usmjeravanje na složene metode liječenja dopustivo je u žena starijih od 36 godina i u onkofertilitetnim postupcima (10).

Nakon detaljne anamneze u oba je partnera potrebno obaviti sljedeće pretrage: testove za hepatitis i HIV, utvrditi visinu, tjelesnu masu, indeks tjelesne mase; utvrditi ostale epigenetske rizike i štetne navike, isključiti lokalne upale, protutijela na klamidiju (10).

Od specijalnih pretraga, kod žena je potrebno utvrditi normalnost građe spolnih organa (ginekološki pregled, ultrazvuk, insuflaciju, histerosalpingografiju, te po potrebi histeroskopiju, laparoskopiju), istražiti menstrualni ciklus i ovulaciju te funkciju žutog tijela, utvrditi folikularnu rezervu jajnika (folikulostimulirajući hormon (FSH), estradiol, AMH i broj antralnih folikula u oba jajnika), utvrditi funkciju štitnjače (10).

U Hrvatskoj se godišnje liječi oko 10 000 parova (11).

2.2. METODE MEDICINSKI POTPOMOŽNE OPLODNJE

Metode medicinski potpomognute oplodnje su arteficijalna inseminacija, in vitro fertilizacija (IVF), intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) i laparoskopski prijenos gameta ili zigote u jajovod (1).

2.2.1. Arteficijalna inseminacija

Razlikujemo intrauterinu i intratubarnu arteficijalnu inseminaciju. Indikacije su slab cervikalni čimbenik, stanje nakon operacije cerviksa, subfertilan spermiogram, nepovoljan postkoitalni test, endometrioza, imunski uzrok neplodnosti, spolna disfunkcija muškarca (10). Arteficijalna inseminacija može biti homologna ili heterologna, odnosno uz korištenje partnerovog sjemena ili doniranog sjemena (10,12). Nadalje, u indiciranim okolnostima indukcija ovulacije može se završiti arteficijalnom inseminacijom (10).

Očekivani uspjeh arteficijalne inseminacije je u žena mlađih od 38 godina 10-15% po ciklusu, a kumulativno u šest mjeseci 50-55% (10).

2.2.2. Izvantjelesna oplodnja

Izvantjelesna oplodnja najvažnija je metoda medicinski potpomognute oplodnje. Danas se primjenjuje u liječenju 70% svih uzroka neplodnosti (13). Razlikujemo dva temeljna oblika liječenja: in vitro fertilizaciju i intracitoplazmatsku injekciju spermija u jajnu stanicu. U načelu,

IVF se primjenjuje za liječenje ženske neplodnosti, a ICSI za liječenje muške neplodnosti (10). Važnost ovih metoda ističe i podatak da se godišnje u svijetu obavi gotovo milijun postupaka IVF-a i rodi 250-300 tisuća djece (11). Obje naveden metode mogu biti homologne, kada se koriste obje gamete neplodnoga para, ili heterologne, kada se rabi jedna gameta koja je darovana (10). Kako bi se poboljšali rezultati medicinski potpomognute oplodnje za čak 50%, postoje preporuke za pripremu parova za provedbu postupaka IVF-a i ICSI-ja. Preporuke uključuju normaliziranje indeksa tjelesne mase na 20-25 kg/m², prestanak pušenja, smanjenje uporabe alkohola, kave, čaja; umjerena fizička aktivnost, zdrava prehrana, dodatak folne kiseline i željeza, liječenje upala, operacijsko liječenje: hidrosalpinksa, submukoznih mioma, endometrioma, adenomioze, septuma uterusa, polipa endometrija; liječenje sindroma policističnih jajnika i inzulinske rezistencije (driling jajnika i metforminska terapija), liječenje hipotireoze (10,13). Temeljem pretraga folikularne rezerve jajnika (razina FSH, estradiola, AMH i broj antralnih folikula u oba jajnika), pacijentice se svrstavaju u tri skupine: 60% ih ima normalan odgovor (rezervu) jajnika, 25% ih ima povišen odgovor jajnika i 15% ih je slabog odgovora (10). U Tablici 1. su detaljnije prikazani testovi pričuve jajnika u odnosu s odgovorom na stimulaciju ovulacije.

Tablica 1. Očekivani odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije na temelju prethodnih nalaza (10)

| FSH IU/L | AMH pmol/L | AFC 2-10 mm | očekivani odgovor jajnika |
|-------------|------------|-------------|--|
| 3-9 | 8-20 | 10-20 | normalan 8-12 oocita |
| 10-13 | 4-7 | 5-8 | slab - PR <4oocyte |
| ≥14 | <4 | <4 | vrlo slab - izostaje 1 ili 0 oocita |
| 2-5 (LH>10) | >25 | ≥20 | prenaglašen - HR >20 oocita |

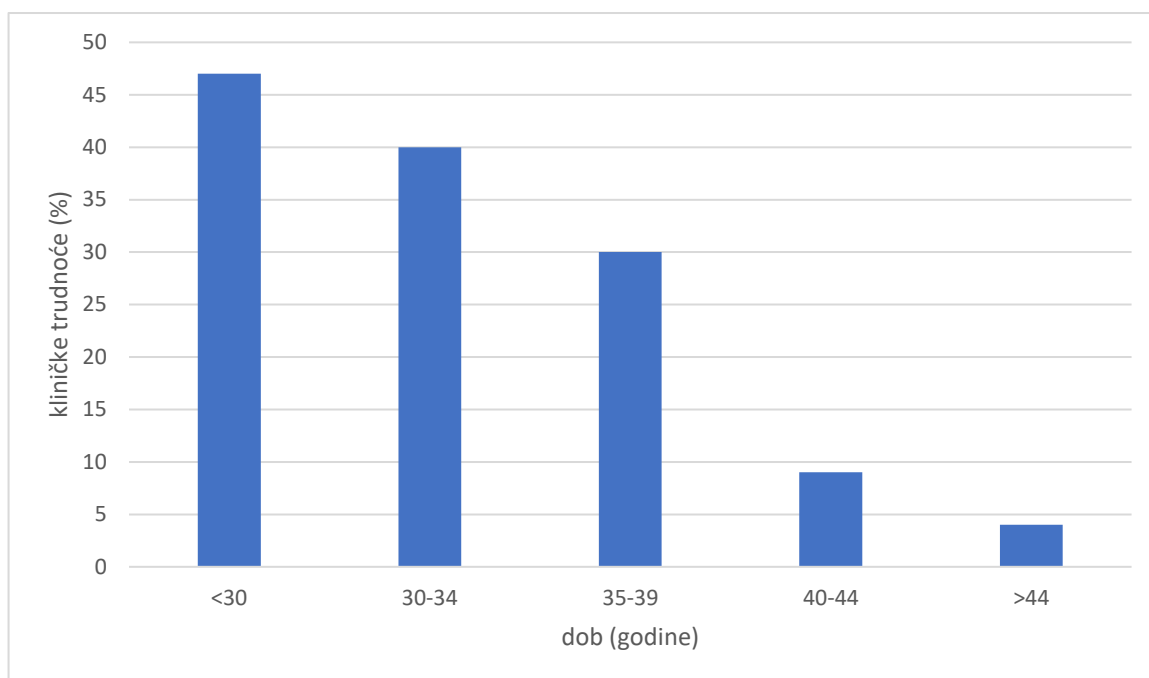
FSH- folikulostimulirajući hormon, LH- luteinizirajući hormon, AMH- antimüllerov hormon, AFC- *antral follicular count*, PR- *poor response*, HR-*high response*

Klinički postupci IVF-a i ICSI-ja uključuju tri etape: kontrolu ciklusa i predviđanje ovulacije, aspiraciju jajnih stanica i na kraju prijenos zametaka – embriotransfer. Nakon embriotransfera slijedi kontrola funkcije žutog tijela i naravno moguće praćenje rane trudnoće. Ciklus može biti prirodan ili stimuliran, a odabir kontrole navedenog se temelji na: prosudbi rezerve jajnika, dobi žene, obilježjima menstrualnog ciklusa, prijašnjim postupcima liječenja neplodnosti, indeksu tjelesne mase i pušenju duhana. Prirodan ciklus je povoljan odabir u početku liječenja, nakon neuspješnog stimuliranog ciklusa i u žena sa slabim odgovorom jajnika (13).

Aspiracija jajnih stanica zahtjevan je i ponekad rizičan kirurški zahvat. Iznimno je važna priprema bolesnice prije zahvata kao i poštivanje svih pravila izvođenja same aspiracije (10). Nakon što se utvrdi zrelost folikula (2-3 folikula 17-18 mm, volumen zrelih folikula >2 mL, trolinijski hipoehogeni endometrij >7 mm, razina estradiola po zreloj folikulu oko 200 pg/mL) daje se egzogena zamjena za skok LH u obliku injekcije humanog korionskog gonadotropina (hCG). Aspiracija jajnih stanica se provodi 34-36 sati nakon navedene injekcije (10,12).

Nježan, atraumatičan embriotransfer značajan je čimbenik uspješnosti IVF-a/ICSI-ja. Obavlja se 2,3 ili 5 dana nakon aspiracije jajnih stanica, odnosno oplodnje. Embrij/i su tada optimalno u stadiju 4-8 stanica, odnosno u stadiju blastociste. Selekcija najkvalitetnijih zametaka obavlja se na temelju morfokinetike ili preimplantacijskog genskog probira (10).

Što se tiče uspješnosti IVF postupaka, ona uvelike ovisi o dobi žene. Podaci govore da do 35. godine uspije gotovo 40% postupaka IVF-a, a iznad 40. godine uspješnost opada manje od 10% (10,11). Detaljniju raspodjelu uspješnosti po dobi vidimo na Slici 1.



Slika 1. Uspjeh IVF-a prema dobi žene (11)

Prema posljednjim podacima, u Republici Hrvatskoj se IVF-om/ICSI-jem liječe žene s 4 godine kašnjenja, a u dobi: <30 godina je 15%, 30-35 godina 39%, 36-39 godina 28% i >39 godina 17-19% (11).

2.2.3. Prijenos gameta ili zigota u jajovod

Metode u kojima se laparoskopski u jajovode unose gamete ili zigota. Za ove postupke potreban je barem jedan prohodan jajovod. Indikacije su subfertilan muškarac, idiopatska neplodnost, imunološka neplodnost, endometrioza. Uspjeh se postiže u 20-40-% slučajeva po ciklusu. Metoda se primjenjuje 3-4 puta (12).

2.3. STIMULACIJA OVULACIJE

Prva trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje ostvarena je u prirodnom ciklusu. Ubrzo se uvidjelo da je uspješnost IVF-a u prirodnom ciklusu mnogo niža od očekivane. Radi ostvarenja veće uspješnosti započeta je primjena lijekova za poticanje ovulacije, točnije primjenom egzogenih hormona nastoji se povisiti broj folikula koji će biti odabrani za daljnji rast i razvoj. Nadalje, završno sazrijevanje oocita ovisi o primjeni egzogenih hormona, hCG-a ili gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH). Stimulacija može biti blaga, srednja ili jaka (15).

Odabir protokola za stimulaciju trebao bi biti potpuno individualiziran, prilagođen dobi žene, indeksu tjelesne mase, te procijenjenoj rezervi jajnika. Rezerva jajnika se procjenjuje na osnovi određivanja bazalne razine hormona (AMH, inhibin B, FSH, estradiol, omjer FSH i LH), ultrazvučnog pregleda (volumen jajnika, broj antralnih folikula) i 3D power doppler markera (indeksi vaskularizacije, protoka, uterina i perifolikularna vaskularizacija) (12,15-18).

2.3.1. Lijekovi za stimulaciju ovulacije

Klomifen citrat, nesteroidni derivat trifeniletilena, djeluje kao selektivni modulator estrogenskih receptora. Na razini hipotalamičkih estrogenskih receptora umanjuje negativni povratni učinak endogenih estrogena na lučenje GnRH-a i samih gonadotropina pa se njihovo lučenje pojačava. Navedeno pojačava folikulogenezu u jajniku (1,15). Preduvjet uspješnosti liječenja klomifen citratom je strukturno uredna reproduksijska osovina. Liječenje je neuspješno pri primarnoj pituitarnoj ili ovarijalnoj disfunkciji. Neželjeni antiestrogeni učinak ima na periferna tkiva, posebice na endocerviks i endometrij, što objašnjava mnogo manji broj trudnoća u odnosu na broj postignutih ovulacija. Također rijetko može izazivati valove vrućine, nadutost, mučninu, OHSS, vrtoglavicu, glavobolju, zamućenje vida (1,15,19).

Inhibitori aromataze blokadom enzima aromataze sprječavaju pretvorbu androgena, androstediona i testosterona u estrogene, estron i estradiol. Anastrozol i letrozol, derivati triazola kompetitivni su, nesteroidni inhibitori aromataze. Blokadom stvaranja estrogena na periferiji i u mozgu dovode do kompenzatornog porasta sekrecije gonadotropina u hipofizi. Otpušteni gonadotropini potiču razvoj više folikula u jajniku (15,20). Također, na periferiji, blokadom aromataze i konverzije androgena u estrogene u granulosa stanicama folikula u razvoju, dolazi do nakupljanja intraovarijskih androgena koji imaju jak učinak na razvoj folikula. Nadalje, testosteron povišuje ekspresiju receptora za FSH i potiče stvaranje inzulinu sličnog čimbenika rasta I, što zajedno pojačavaju folikulogenezu (15). Nuspojave ove skupine lijekova su: valovi vrućine, vaginalno krvarenje, mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija, glavobolja, artralgija, koštane frakture, osip (20).

Gonadotropini- FSH, LH i hCG, koriste se za indukciju ovulacije (1). Proizvodnja rekombinantnog humanog FSH ostvarena je uporabom genetičkog inženjerstva. Danas su u uporabi folitropin alfa i folitropin beta, strukturno istovjetni FSH, funkcijski jednaki. Stvoren je i corifollitropin alfa, rekombinantni FSH produžena djelovanja (15,19). Nadalje, stvoren je i rekombinantni LH; međutim češće se rabi hCG za poticanje izlučivanja vrška LH. LH, odnosno hCG potiču završno sazrijevanje folikula i oocyte koje traje oko 36 sati (15). Gonadotropini su

vrlo učinkoviti, ali nose povišen rizik od komplikacija kao što su: razvoj OHSS-a, višeploidne trudnoće, spontani pobačaji, glavobolje, mučnina, povraćanje (19). Zbog navedenog potrebno je dozu gonadotropina uskladiti s reakcijom jajnika, to jest da se učinak stimulacije prati dinamičkom ultrazvučnom folikulometrijom i određivanjem koncentracije estradiola (1).

Agonisti GnRH su sintetski lijekovi leuprolid, triptorelin, buserelin. Pri njihovoj primjeni najprije imamo početni porast sekrecije gonadotropina iz stanica hipofize (takozvani *flare up* učinak), a prolongirana primjena ima kao posljedicu supresiju funkcije hipofize i prestanak sekrecije gonadotropina (takozvana *down*-regulacija receptora za GnRH i inhibicija postreceptorskih mehanizama) (15). U literaturi se kao nuspojave navode perimenopauzalni simptomi, smanjenje trabekularne koštane gustoće kod dugotrajne primjene, urtikarija, svrbež, astma (19).

Antagonisti GnRH kompetitivnim vezanjem na receptore u hipofizi sprečavaju vezanje endogeno stvorenog GnRH da stimulira gonadotropne stanice. Također dovode do *down*-regulacije i desenzitizacije receptora (15). Danas se za prevenciju prijevremenog skoka LH koriste antagonisti treće generacije poput cetorelixa i ganirelixa. Kao nuspojave navode se bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, glavobolja, reakcije preosjetljivosti (21).

2.3.2. Protokoli za izvantjelesnu oplodnju

Idealan protokol stimulacije ovulacije za izvantjelesnu oplodnju bio bi onaj koji je jeftin, bez nuspojava i rizika, koji bi zahtijevao minimum ultrazvučnih i hormonskih pretraga, tijekom kojega bi otpao minimalan broj pacijentica iz daljnjeg postupka, te koji bi omogućio što veći broj jednoplodnih trudnoća (15). Razlikujemo dvije glavne grupe protokola, protokole u prirodnom ciklusu i one u stimuliranom ciklusu. U prirodnom ciklusu postoji potpuni izostanak bilo koje vrste stimulacije ovulacije, a ako se primjeni bilo koja vrsta lijekova za stimulaciju ovulacije govorimo o stimuliranom ciklusu. Nadalje, stimulacija može biti blaga, pa govorimo o blagom postupku izvantjelesne oplodnje, ili agresivnija, standardna stimulacija ovulacije pa govorimo o konvencionalnom ili standardnom postupku izvantjelesne oplodnje (10,15,22). U nastavku će biti riječi o stimuliranim protokolima.

PROTOKOLI BLAGE STIMULACIJE

U blagim se protokolima koriste kombinacije sljedećih lijekova: klomifen citrat, letrozol, niske doze FSH, antagonisti GnRH-a i hCG. Ukupna prosječna doza potrošenih gonadotropina je 600 internacionalnih jedinica. Cilj stimulacije je dobivanje 2-7 folikula/oocita. Literatura navodi kako se u 20-35% ostvari klinička trudnoća (10).

STANDARDNI ILI KONVENCIONALNI PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE

U standardnim protokolima koriste se kombinacije sljedećih lijekova: više doze FSH, agonisti ili antagonisti GnRH-a, hCG. Ukupna prosječna doza potrošenih gonadotropina je 1900 internacionalnih jedinica. Cilj stimulacije je dobivanje 7-12 folikula/oocita, a uspješnost, to jest klinička trudnoća se ostvari u 30-45% slučajeva (10).

Najvažnije i najčešće komplikacije stimulacije ovulacije, to jest višestruke folikulogeneze su višepodne trudnoće i OHSS (23,24).

3.1. SINDROM HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

Sindrom hiperstimulacije jajnika najozbiljnija je jatrogena komplikacija nakon poticanja ovulacije gonadotropinima, koja se javlja u luteinskoj fazi ciklusa ili tijekom rane trudnoće (25,26). OHSS karakteriziraju obostrane, multiple, folikularne i luteinske ciste jajnika i transudacija tekućine iz intravaskularnog prostora s hipotenzijom, hemokoncentracijom, formiranjem ascitesa i pleuralnog izljeva (25,26,28). OHSS je samoograničavajuća bolest, i liječenje koje se provodi je potpuno s ciljem smanjenja rizika za nastanak komplikacija. Komplikacije uključuju zatajenje bubrega, hipovolemični šok, respiratorni distres sindrom i venske tromboembolije. Posebno ozbiljna komplikacija su venske tromboembolije, s učestalošću od 0,78% (27).

3.1.1. Patofiziologija sindroma hiperstimulacije jajnika

Iako nije do kraja razjašnjeno, čini se da glavnu ulogu ima egzogeni hCG. Pod njegovim utjecajem oslobađaju se vazoaktivni medijatori iz luteiniziranih stanica žutoga tijela u krvotok. U literaturi se navode sljedeći vazoaktivni medijatori: citokini, vaskularni endotelni čimbenik rasta, kinin- kalikreinski sustav, von Willebrandov čimbenik, angiotenzin, selektini, prolaktin,

prostaglandini i ovarijski renin-angiotenzin sustav (25,26,29). Nadalje, istraživanja pokazuju kako je koncentracija vaskularnog endotelnog čimbenika rasta povišena u folikularnoj tekućini, ali ne i u krvi žena koje su primile hCG (30). Oslobođene vazoaktivne supstancije su odgovorne za povećanu kapilarnu propusnost te za prijelaz intravaskularne tekućine u ekstravaskularni prostor, stvaranje ascitesa, pleuralnog i potkožnog izljeva s popratnim simptomima. Istodobno, nastaje hemokoncentracija, slabija prokrvljenost organa s oligurijom, oštećenjem jetrenih i bubrežnih funkcija, poremećaj zgrušavanja krvi s tromboembolijom (25,26,29).

3.1.2. Klasifikacija sindroma hiperstimulacije jajnika

U literaturi se navodi nova i široko zastupljena klasifikacija OHSS-a koja se sastoji od dviju kategorija, umjerene i teške. Ova klasifikacija nastoji povezati kliničku sliku s liječenjem i prognozom bolesti. Nadalje, izostavljeni su simptomi blažeg oblika bolesti koji nastaju u većini slučajeva i ne zahtijevaju nikakvo posebno liječenje. Teški oblik bolesti je podijeljen prema težini na A, B i C podskupine (25). U Tablici 2. su detaljno prikazani svi simptomi i klinički znakovi umjerenog i teškog oblika bolesti.

Tablica 2. Klasifikacija sindroma hiperstimulacije jajnika (25)

| | |
|----------------|--|
| umjereni oblik | nelagodnost, mučnina, bol i rastegnutost trbuha, ultrazvučni nalaz ascitesa, povećani jajnici, uredne hemtološke i biokemijske pretrage |
| teški oblik | A) otežano disanje, oligurija, mučnina, povraćanje, proljev, bol i veća rastegnutost trbuha, klinički znakovi izraženijeg ascitesa ili hidrotoraksa, ultrazvučno povećani jajnici i obilan ascites, uredne biološke pretrage |
| | B) svi simptomi iz A, obilniji ascites, znakovito povećani jajnici, vrlo otežano disanje, teška oligurija, povišen hematokrit, kreatinin i jetreni enzimi |
| | C) sindrom respiratornog distresa, zatajenje bubrega, venska tromboza |

3.1.3. Incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika

Blagi oblik bolesti, koji ne zahtijeva nikakvo posebno liječenje, javlja se u 20-33% slučajeva, umjereni oblik bolesti u 3-6% slučajeva, a najteži oblik bolesti se kreće s pojavnosti od 0,1-2% (25,26).

3.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAZVOJ SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

Prepoznavanje rizičnih bolesnica u kojih nastaje OHSS ključno je prije uvođenja preventivnih i terapijskih postupaka. Rizične čimbenike dijelimo u dvije skupine, primarne koji se prepoznaju prije uvođenja liječenja i ovise o karakteristikama bolesnica, odnosno sekundarne koji se utvrđuju za vrijeme stimulacije ovulacije (25).

Primarni rizični čimbenici su ranije hiperstimulacije, dob bolesnica, indeks tjelesne mase, sindrom policističnih jajnika, broj antralnih folikula i antimüllerov hormon (AMH) (25). Naime, ako je bolesnica imala ranije OHSS u sljedećim pokušajima stimulacije bolest se ponavlja (26). Što se tiče dobi, u mlađih bolesnica češće nastaje hiperstimulacija jer su njihovi jajnici osjetljiviji na gonadotropine zbog većeg broja receptora i folikula (32). Istraživanja pokazuju kako žene mlađe od 35 godina imaju rizik za razvoj hiperstimulacije od 3,2%, a žene starije od 35 godina 1% (23). Nadalje, veći rizik imaju bolesnice niske tjelesne mase. Kao najpoznatiji rizični čimbenik u literaturi se spominje sindrom policističnih jajnika, pogotovo ako je omjer vrijednosti LH i FSH viši od 2 (25,26). Također, ako se transvaginalnim ultrazvukom u ranoj folikularnoj fazi u jajniku nađe više od 14 antralnih folikula veličine 2-10 milimetara, povećan je rizik od nastanka hiperstimulacije. Koncentracija AMH u serumu uz broj antralnih folikula je pouzdan parametar u procjeni preosjetljivosti jajnika na stimulaciju. Vrijednosti AMH više od 1,26 ng/mL (8,9 pmol/L) do 3,36 ng/mL (23,9 pmol/L) pokazuju povišeni rizik za razvoj hiperstimulacije jajnika (25,33).

Sekundarni rizični čimbenici su razina serumskog estradiola tijekom stimulacije ovulacije, broj stimuliranih folikula i aspiriranih jajnih stanica, protokoli indukcije ovulacije, hCG i trudnoća. Naime, razina estradiola viša od 3000 pg/mL, s rasponom od 1500 pg/mL do više od 6000 pg/mL, tijekom poticanja ovulacije ili za vrijeme davanja hCG-a važan je sekundarni rizični čimbenik u nastanku hiperstimulacije. Također, povišen rizik imaju bolesnice u kojih je za vrijeme davanja hCG-a povišen broj folikula-14 do 20, a slično tome i broj aspiriranih jajnih stanica- više od 12 (25,26). Što se tiče protokola, znatan porast pojavnosti OHSS-a bilježe kombinacije egzogenih gonadotropina uz agoniste GnRH-a (26,33). Glavnim rizičnim čimbenikom se smatra uporaba hCG-a za završnu maturaciju oocita (25,33).

Prepoznavanje navedenih rizičnih čimbenika omogućava prevenciju OHSS-a. U skladu s rizičnim čimbenicima, razlikujemo primarne i sekundarne mjere prevencije OHSS-a i ove mjere su sažeto prikazane u Tablici 3.

Tablica 3. Prevencija sindroma hiperstimulacije jajnika (3)

| Primarne mjere | Sekundarne mjere |
|--|------------------------------------|
| otkrivanje rizičnih skupina bolesnica | odustajanje od stimulacije |
| prilagodba protokola stimulacije | privremeni prekid stimulacije |
| | niže doze gonadotropina |
| | <i>step-up</i> protokol |
| | <i>step-down</i> protokol |
| | GnRH antagonisti s gonadotropinima |
| | snižavanje doze hCG-a |
| | GnRH agonist kao okidač ovulacije |
| | jednostrana aspiracija folikula |
| | potpora žutog tijela gestagenima |
| GnRH- gonadotropin oslobađajući hormon, hCG- humani korionski gonadotropin | |

3.3. KLINIČKA SLIKA SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

Klinički znakovi OHSS-a imaju dva oblika: rani i kasni. Kod ranog oblika simptomi su najčešće blago izraženi i pojavljuju se 3. do 7. dan nakon injekcije hCG-a ili najkasnije 9 dana nakon aspiracije jajnih stanica. Simptomi traju do tjedan dana, a ovise o davanju egzogenog hCG-a. Kasni oblik bolesti je obično teži i ovisi o endogenom hCG-u. Posebno je izražen kod višeplođnih trudnoća. Simptomi traju dva tjedna, a prestanak simptoma je oko 10. tjedna trudnoće, što je povezano s padom hCG-a (25).

3.4. LIJEČENJE SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

Ranije se smatralo da se humani albumini mogu primijeniti profilaktički pri aspiraciji jajnih stanica, kako bi se izbjegli teški oblici hiperstimulacije. Novije prospektivne studije nisu potvrdile uspješnost albumina u prevenciji teškog oblika bolesti. Naprotiv, bez istodobnog smanjenja povećane vaskularne propusnosti imamo paradoksalni učinak jer dolazi do difuzije albumina u ekstravaskularni prostor i povećanja ascitesa i pleuralnog izljeva (25,34). Zamrzavanje svih zametaka, ili selektivni transfer blastociste 5. dan, s krioprezervacijom preostalih embrija, sprječava pojavu kasnog oblika OHSS-a, ali nema utjecaj na pojavu ranog oblika ovisnog o egzogenom hCG-u (25). U bolesnica s teškim oblikom bolesti primjenjuje se transvaginalna punkcija ascitesa, nakon koje uslijedi dramatično subjektivno i objektivno poboljšanje stanja. Punkcija dovodi do smanjenja intraabdominalnog tlaka, smanjenja venskog zastoja i poboljšanja bubrežne prokrvljenosti (34). Novija istraživanja su pokazala kako je u slučajevima OHSS-a snižena koncentracija tirozin hidroksilaze i posljedično dopamina. Pretpostavlja se da je upravo manjak dopamina odgovoran za povećanu propusnost stijenki krvnih žila. Autori navode kako je profilaktička primjena karbegolina statistički značajno smanjuje pojavnost OHSS-a, ali ne i težinu bolesti u slučajevima teškog oblika hiperstimulacije (35). U žena sa sindromom policističnih jajnika, tijekom stimulacije ovulacije uspješnim se pokazalo dodatno liječenje metforminom. Mehanizam djelovanja je redukcija ovarijske rezerve, što se dokazalo smanjenjem vrijednosti AMH i broja antralnih folikula (25).

Bolesnice s teškim oblikom bolesti, stadija B i C treba hospitalizirati. One se nadziru kliničkom procjenom općeg stanja, mjerenjem vitalnih znakova, tjelesne mase, opsega trbuha, unosa tekućine i diureze. Biokemijski i hemodinamski nadzor uključuje pretrage krvne slike, elektrolita, bubrežne i jetrene funkcije, zgrušavanja krvi, acidobaznog statusa. Ultrazvučno se određuje veličina jajnika i postojanje ascitesa, te pleuralnog i perikardijalnog izljeva. Rendgenski se dijagnosticira postojanje hidrotoraksa. Nakon hospitalizacije potrebno je normalizirati intravaskularni volumen i poremećaj elektrolita primjenom fiziološke i Ringerove otopine, kako bi se omogućila normalna funkcija bubrega. Treba biti oprezan s primjenom plazma ekspandera, naime oni imaju kratkotrajan povoljan učinak, ali vrlo skoro se preliju kroz kapilarne otvore u ekstravaskularni prostor i dovode do povećanja ascitesa. Otopina hidroksietila ima prednost zbog veće molekularne mase u odnosu na otopinu humanog albumina. U slučajevima laboratorijski utvrđene hiperkoagulabilnosti i klinički evidentiranih tromboembolijskih komplikacija rabi se antikoagulacijsko liječenje niskomolekularnim

heparinom. Navedeni poremećaji nastaju zbog imobilizacije ili kompresije zdjeličnih krvnih žila povećanim jajnicima ili ascitesom ili zbog trudnoće. Niskomolekularni heparin se profilaktički primjenjuje u žena s mutacijom faktora V Leiden. Diuretici se primjenjuju nakon uspostavljanja intravaskularnog volumena, primjena prije pogoršava hipotenziju i oliguriju, odnosno hemokoncentraciju i hiperviskoznost krvi (25). Dopamin povećava protok krvi kroz bubrege i glomerularnu filtraciju, pa se primjenjuje u teškim slučajevima hiperstimulacije (25,35). Kao posljednje, u teškim stadijima ili kod izostanka povoljnog učinka preventivnih i konzervativnih mjera, indicirani su laparotomija i kirurški zahvat (25).

3.5. PREVENCIJA SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

U prevenciji OHSS-a ključno je prepoznati rizične skupine bolesnica, te individualizirati stimulaciju ovulacije. Sekundarne mjere se primjenjuju tijekom stimulacije ovulacije (32). Najstarija i najdjelotvornija preventivna mjera je potpuni prekid daljnje stimulacije gonadotropinima i davanja hCG-a. Gornja granica estradiola kod koje se odustaje od indukcije ovulacije je 4000 pg/mL (25). Ipak, odustajanje od daljnje stimulacije koristi se samo u 11% slučajeva zbog financijskih, emocionalnih ili psiholoških razloga (32). U slučajevima pojave više intermedijarnih folikula promjera 12-15 milimetara uz relativno povišen estradiol, no još ispod opasnih granica, privremeno se prekida poticanje ovulacije. Rjeđe se rani prekid stimulacije gonadotropinima koji traje 1-2 dana do pada razine estradiola, nakon čega se nastavlja sa stimulacijom gonadotropinima. Češće se primjenjuje kasni prekid stimulacije gonadotropinima od 1 do nekoliko dana, kada su vodeći folikuli >15 milimetara uz razinu estradiola >3000 pg/mL. Kada razina estradiola padne ispod 300 pg/mL daje se hCG (25,32). Što se tiče stimulacijskih protokola, savjetuje se primjena nižih doza gonadotropina (<150 internacionalnih jedinica) u svih bolesnica s rizičnim čimbenicima bez obzira na dob. Poznato je da su niskodozirani protokoli s postupnim povišavanjem doze (*step-up*) ili smanjivanjem doze (*step-down*) povezani s nižim rizikom od nastanka hiperstimulacije (25). Nadalje, rizik je moguće smanjiti ako se kao okidač maturacije koriste agonisti GnRH-a, ali samo u ciklusima u kojima su prethodno korišteni antagonisti GnRH-a. Također, primjenom metformina i karbegolina u nekih bolesnica možemo smanjiti rizik pojave hiperstimulacije (10). U slučajevima prijetjećeg OHSS-a izvodi se rana jednostrana aspiracija folikula na jednom jajniku 10 do 24 sata nakon davanja hCG-a. Ova metoda je učinkovita zbog toga što izazove krvarenje u zrnatom sloju jajnika i smanjene količine oslobođenih medijatora. S druge strane, metoda je

agresivna i relativno djelotvorna, jer ipak ne uspijeva spriječiti sve teže oblike bolesti (25). Konačno, uporaba egzogenog progesterona umjesto hCG-a kao potpora žutom tijelu pokazala se kao zaštitni čimbenik za razvoj hiperstimulacije (26).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je rada prikazati incidenciju, karakteristike i rizike za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika te način liječenja i dužinu boravka pacijentica sa sindromom hiperstimulacije jajnika u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split, u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2016. godine.

Hipoteze:

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split incidencija OHSS-a jednaka je incidenciji u drugim Centrima za liječenje neplodnosti u Hrvatskoj i svijetu.

Pacijentice mlađe od 35 godina imaju veći rizik za razvoj OHSS-a.

Učestaliji je rani oblik OHSS-a od kasnoga.

U pacijentica koje su neplodnost liječile u privatnim poliklinikama učestaliji je teški oblik bolesti.

Viša bazalna vrijednost AMH prediktor je većeg broja oocita koje će biti aspirirane te je povezana s većim rizikom za razvoj teškog oblika OHSS-a i duljim trajanjem hospitalizacije.

Više bazalne vrijednosti FSH su povezane s težim oblikom bolesti i duljim trajanjem hospitalizacije.

Na Klinici se češće se koristi antagonistički protokol.

Što je veća doza primljenih gonadotropina (FSH) veći je broj aspiriranih oocita, rizik za razvoj teškog oblika bolesti i dulje trajanje hospitalizacije.

Neki laboratorijski parametri pri prijemu u bolnicu bi mogli biti dobar indikator hemokoncentracije i više početne vrijednosti navedenih bi mogle značiti dulje trajanje hospitalizacije.

Serumska vrijednost albumina pri prijemu u bolnicu je u korelaciji s trajanjem bolničkog liječenja.

Bolničko liječenje traje dulje što je ultrazvučna veličina jajnika pri prijemu u bolnicu veća.

Više serumske vrijednosti D-dimera i potreba za heparinskom terapijom upućuju na teži oblik bolesti i dulje trajanje hospitalizacije.

Kod pacijentica liječenih dopaminskim agonistima trajanje hospitalizacije je kraće.

3. MATERIJAL I METODE

Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je po ustroju retrospektivna studija. U arhivu Klinike za ženske bolesti i porode (Klinika) Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split su analizirani pisani protokoli iz 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godine te su izdvojene povijesti bolesti pacijentica koje su boravile na Klinici pod dijagnozom sindroma hiperstimulacije jajnika u periodu od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2016. godine. Sukladno popisu pacijentica, iz laboratorija za medicinski potpomognutu oplodnju izdvojeni su protokoli provedenih postupaka stimulacije ovulacije za pacijentice koje su stimulirane u KBC-u Split.

Ispitanice i kriteriji rada

Pregledom pisanih protokola iz 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godine izdvojena je 41 pacijentica koja je liječena na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split pod dijagnozom sindroma hiperstimulacije jajnika. Obradom podataka iz povijesti bolesti i uvidom u protokole za stimulaciju ovulacije, laboratorija za medicinski potpomognutu oplodnju, iz istraživanja je isključeno 5 pacijentica zbog nedostatne dokumentacije. Preostali uzorak od 36 pacijentica je uključen u istraživanje i svi su podatci dobiveni sukladno tom uzorku.

Promatrani parametri

Promatrani su sljedeći parametri: dob pacijentica, je li stimulirana u KBC-u ili u nekoj od privatnih poliklinika, te za one koje su stimulirane u KBC-u: uzrok neplodnosti, protokol za stimulaciju ovulacije, broj aspiriranih oocita, vrijednosti hormona: FSH, LH, AMH. Nadalje, promatrana je hospitalizacija zbog hiperstimulacije: duljina trajanja hospitalizacije, laboratorijski parametri: broj eritrocita, vrijednosti hemoglobina i hematokrit, ureja i kreatinin, ukupni proteini i albumini, D-dimeri te ultrazvučna veličina jajnika. Također, promatrano je liječenje hiperstimulacije: koliko dana su pacijentice primale pojedinu terapiju: fiziološka otopina, 5% albumin, 20% albumin, 6% hidroksietil škrob (6% HES), manitol, niskomolekularni heparin, diuretik, dopaminski agonist.

Statistička analiza

Sve su statističke analize provedene koristeći programski paket SPSS- Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY). Parametrijski podatci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija. Korišteni su Pearsonov χ^2 test za neparametrijske varijable, t test za nezavisne uzorke za izračunavanje razlika između skupina, te Pearsonov test korelacije za parametrijske varijable. Za kriterij statističke značajnosti korištena je razina značajnosti $p < 0,05$, odnosno $p < 0,01$.

4. REZULTATI

Incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika

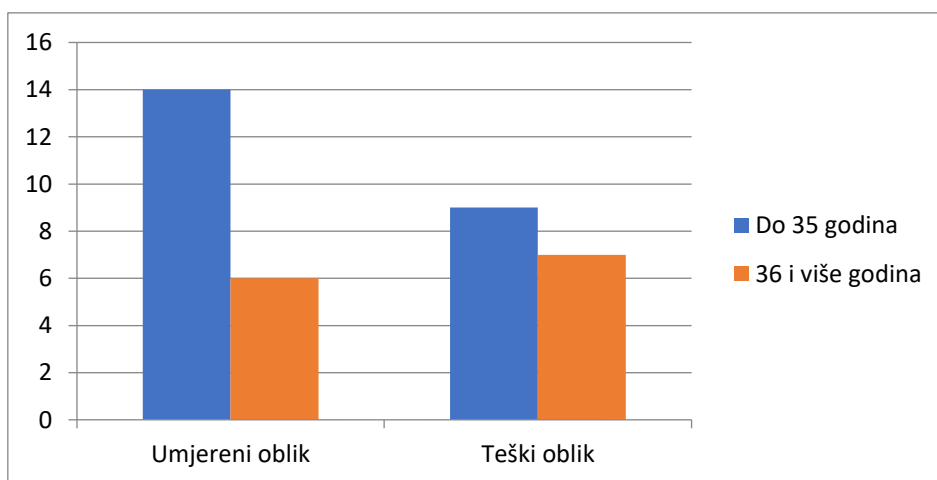
U Kliničkom bolničkom centru Split od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2016. godine metodama potpomognute oplodnje, točnije postupcima IVF i ICSI bez AIH su liječene 1332 pacijentice. Od navedenog broja, komplikaciju stimulacije ovulacije, to jest OHSS je razvilo 36 pacijentica. Iz navedenih podataka smo dobili da je incidencija, odnosno pojavnost OHSS-a u KBC-u Split 2,70%.

Dob ispitanica i oblik težine bolesti

Prosječna dob ispitanica je bila $31,9 \pm 4,1$ godina, najmlađa ispitanica je imala 25 godina, a najstarija 40 godina.

Umjereni oblik bolesti imalo je 20 (55,6%) ispitanica, a teški oblik bolesti 16 (44,4%) ispitanica. U Jedinici intenzivnog liječenja je boravilo 5 pacijentica (13,9%), i to od najkraće 2 dana do najduže 25 dana.

Na Slici 2. prikazan je oblik bolesti (umjereni ili teški) u odnosu na dob pacijentice (<35 godina ili >35 godina). U dobi do 35 godina (N=23) umjereni oblik bolesti imalo je 14 pacijentica, a teški oblik 9 pacijentica. U dobi iznad 35 godina (N=13) umjereni oblik bolesti imalo je 6 pacijentica, a teški 7. Ne postoji statistički značajna razlika u težini oblika bolesti i dobi pacijentica (hi-kvadrat test, $p=0,4$).



Slika 2. Prikaz oblika bolesti u odnosu na dob pacijentice

Rani ili kasni oblik bolesti

Od ukupno 26 pacijentica za koje smo imali podatke o datumu aspiracije oocita mogli smo odrediti jesu li imale rani ili kasni oblik bolesti. Rani oblik bolesti imale su 22 pacijentice (84,6%), a kasni oblik bolesti 4 pacijentice (15,4%).

Trajanje hospitalizacije

Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je bila 10,1 dana, od minimalno 2 dana do maksimalno 47 dana.

Mjesto stimulacije ovulacije, uzrok neplodnosti i težina bolesti

Od ukupnog broja pacijentica liječenih od OHSS-a (N=36) u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split, njih 26 (72,2%) je bilo u postupku stimulacije ovulacije u KBC-u, a 10 pacijentica (27,8%) je bilo u postupku stimulacije ovulacije u privatnim poliklinikama grada Splita.

Podaci o uzrocima neplodnosti bili su poznati za 26 pacijentica koje su neplodnost liječile postupcima u KBC-u Split. Od tog broja u 38,5% slučajeva radilo se o subfertilnom suprug, sindrom policističnih jajnika imalo je 23,1% pacijentica, u 19,2% slučajeva radilo se o kombinaciji muške i ženske neplodnosti, u 15,4% slučajeva uzrok je nepoznat i konačno u 3,8% slučajeva radilo se o hipogonadotropnom hipogonadizmu.

Od 26 pacijentica koje su bile u postupku stimulacije ovulacije u KBC-u Split, umjereni oblik bolesti razvilo je 15 (57,7%), a teški oblik bolesti 11 (42,3%) ispitanica. Od 10 pacijentica koje su bile u postupku stimulacije ovulacije u privatnim poliklinikama, umjereni oblik razvilo je 5 (50%) pacijentica, a teški oblik bolesti drugih 5 pacijentica (50%). Ne postoji statistički značajna razlika u težini bolesti i mjestu stimulacije ovulacije (hi-kvadrat test, $p=0,6$).

Bazalne vrijednosti hormona

U Tablici 4. prikazane su srednje vrijednosti, raspon vrijednosti kao i najniže i najviše izmjerene vrijednosti sljedećih hormona: FSH, LH, PRL i AMH. Prikazane vrijednosti su

bazalne, određene iz seruma pacijentica prije provođenja postupaka stimulacije ovulacije, 2.-5. dan menstruacijskog ciklusa.

Tablica 4. Bazalne vrijednosti hormona iz seruma pacijentica prije stimulacije ovulacije

| hormoni | MEAN | SD | MINIMUM | MAXIMUM |
|---------------|-------|-------|---------|---------|
| FSH mU/mL | 5,1 | 1,5 | 1,3 | 7,9 |
| LH mU/mL | 4,4 | 2,0 | 1,2 | 7,7 |
| PRL ng/mL | 394,6 | 143,1 | 17 | 690 |
| AMH ng/mL | 7,1 | 2,8 | 1,5 | 9,94 |
| AMH pmol/L | 50,8 | 19,9 | 10,7 | 70,96 |

FSH-folikulostimulirajući hormon, LH- luteinizirajući hormon, PRL- prolaktin, AMH- antimüllerov hormon

Vrijednost antimüllerovog hormona i broja aspiriranih oocita

Promatrana je bazalna serumska vrijednost AMH (Tablica 3.) u odnosu na broj oocita koji je aspiriran u postupku stimulacije ovulacije. Srednja vrijednost broja aspiriranih oocita je bila $7,2 \pm 4,7$. Statističkom obradom Pearsonovim korelacijskim testom, nije se dobila statistički značajna razlika ($p= 0,06$).

Vrijednost antimüllerovog hormona i težina oblika bolesti

Srednja vrijednost AMH u pacijentica koje su razvile umjereni oblik bolesti bila je $8,5 \pm 4,4$ ng/mL, odnosno $60,7 \pm 31,4$ pmol/L; a kod pacijentica koje su razvile težak oblik bolesti srednja vrijednost AMH je bila $5 \pm 2,1$ ng/mL, to jest $35,7 \pm 14,9$ pmol/L. T-testom je izračunata povezanost između vrijednosti AMH i težine oblika bolesti, i nije pokazana statistička značajnost ($p= 0,4$).

Vrijednost antimüllerovog hormona i trajanje hospitalizacije

Promatrana je bazalna serumska vrijednost AMH (Tablica 1.) u odnosu na trajanje hospitalizacije zbog OHSS-a. Pearsonovim korelacijskim testom pokazano je da nema statistički značajne povezanosti između navedenih varijabli ($p=0,1$).

Vrijednost folikulostimulirajućeg hormona i težina oblika bolesti

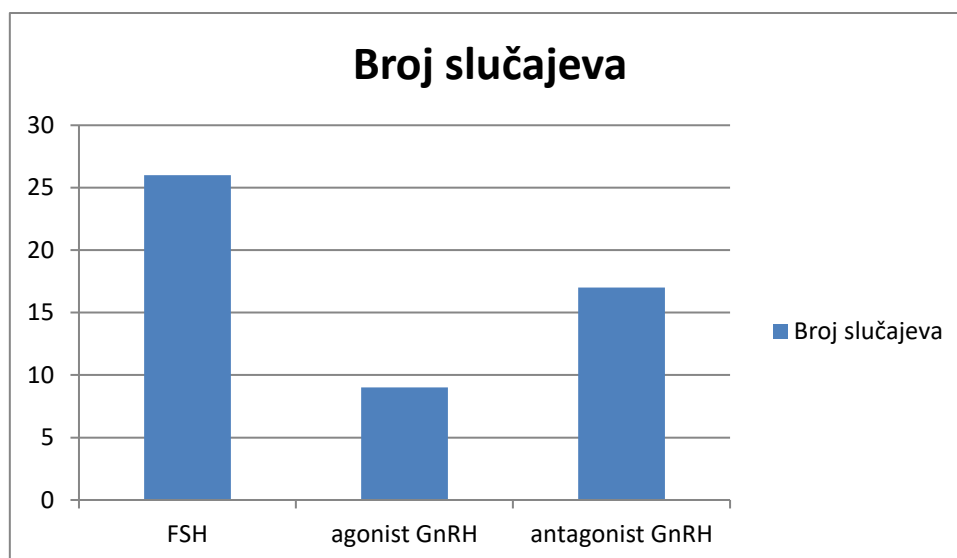
U ispitanica koje su razvile umjereni oblik bolesti srednja vrijednost FSH je bila $5,5 \pm 1,3$ mU/mL, a u ispitanica koje su razvile težak oblik bolesti srednja vrijednost FSH je bila $4,7 \pm 1,8$ mU/mL. T-testom nije dokazana povezanost između srednjih vrijednosti FSH prije postupaka stimulacije ovulacije i težine oblika bolesti koja se razvije ($p=0,2$).

Vrijednost folikulostimulirajućeg hormona i trajanje hospitalizacije

Bazalna serumska vrijednost FSH je bila $5,1 \pm 1,5$ mU/mL (Tablica 1.). Ovaj je parametar promatran u odnosu na trajanje hospitalizacije zbog OHSS-a. Pearsonovim korelacijskim testom nije dokazana statistička značajnost ($p=0,2$).

Protokol liječenja neplodnosti i težina oblika bolesti

Na Slici 3. vidljivo je koliko je pacijentica primalo pojedinu terapiju u liječenju neplodnosti. Korišteni su sljedeći lijekovi u protokolima: agonisti GnRH-a, antagonisti GnRH-a i FSH. Agoniste GnRH-a primalo je 9 pacijentica (34,6%), a antagoniste GnRH-a 17 pacijentica (65,4%). Sve stimulacije su provedene pripravcima FSH, bilo rekombinantnim ili visoko pročišćenim urinarnim pripravcima.



Slika 3. Lijekovi u postupku stimulacije ovulacije

Od 9 ispitanica koje su primale agonistički protokol, njih 4 (15,4%) su razvile umjereni oblik bolesti, a 5 (19,2%) su razvile teški oblik bolesti. 17 ispitanica je primalo antagonistički protokol, i od toga je umjereni oblik razvilo 11 (42,3%), a teški oblik 6 (23,1%) ispitanica. Hi-kvadrat testom nije dokazana statistička značajnost u povezanosti korištenog protokola, bilo agonističkog, bilo antagonističkog i težine oblika OHSS-a ($p = 0,3$).

Odnos doze gonadotropina i broja aspiriranih oocita, veličine jajnika, težine oblika bolesti i duljine hospitalizacije

U postupcima liječenja neplodnosti, to jest stimulacije ovulacije, sve su ispitanice primale gonadotropine. Gonadotropin koji je korišten je FSH. Za završno sazrijevanje folikula kao takozvana 'štoperica' kod svih se pacijentica koristio β hCG. Srednja vrijednost broja internacionalnih jedinica (i.j.) FSH koje su ispitanice primile u postupcima stimulacije ovulacije je $1977,8 \pm 881,9$, od najmanje 550 i.j. do najviše 5325 i.j.

Statističkom obradom Pearsonovim korelacijskim testom nije dokazana statistički značajna povezanost između doze FSH i broja aspiriranih oocita ($p = 0,6$), također ne postoji povezanost između doze FSH i veličine jajnika pri prijemu u bolnicu (lijevi jajnik $p = 0,5$; desni jajnik $p = 0,08$).

Nadalje, promotrili smo kolika je srednja vrijednost primljenih doza FSH u odnosu s težinom oblika OHSS-a. Ispitanice koje su razvile umjereni oblik bolesti, u prosjeku su primile $1999,9 \pm 441$ i.j. FSH, a ispitanice koje su razvile teški oblik bolesti u prosjeku su primile $1947,7 \pm 1282,35$ i.j. FSH. Nema statistički značajne razlike u primljenoj dozi FSH i težini oblika OHSS-a koji se razvije ($p=0,8$).

Također, ne postoji statistički značajna povezanost između srednje doze primljenog FSH i trajanja hospitalizacije (Pearsonov korelacijski test, $p=0,07$).

Srednje vrijednosti laboratorijskih parametara pri prijemu u bolnicu

U Tablici 5. prikazane su srednje vrijednosti, raspon vrijednosti kao i najniže i najviše izmjerene vrijednosti laboratorijskih pretraga napravljenih pri prijemu u bolnicu. Analizirani su sljedeći parametri: broj eritrocita, vrijednosti hemoglobina i hematokrita, zatim ukupni proteini, albumini, ureja, kreatinin i D-dimeri.

Tablica 5. Laboratorijski parametri pri prijemu u bolnicu

| parametri | MEAN | SD | MINIMUM | MAXIMUM |
|--------------------------------|-------|------|---------|---------|
| E $\times 10^{12}/L$ | 4,6 | 0,6 | 3,7 | 6,3 |
| Hgb g/L | 137,2 | 16,4 | 102 | 181 |
| Hct L/L | 0,4 | 0,1 | 0,3 | 0,5 |
| uk prot g/L | 65,3 | 5,6 | 55 | 78 |
| albumini g/L | 36,4 | 4,8 | 27 | 46 |
| ureja mmol/L | 3,9 | 1,3 | 2 | 7,2 |
| kreatinin $\mu\text{mol}/L$ | 57,3 | 11,6 | 42 | 103 |
| D-dimeri mg/L | 2,4 | 1,4 | 0,3 | 5,7 |

E- eritrociti, Hgb- hemoglobin, Hct- hematokrit, uk prot- ukupni proteini

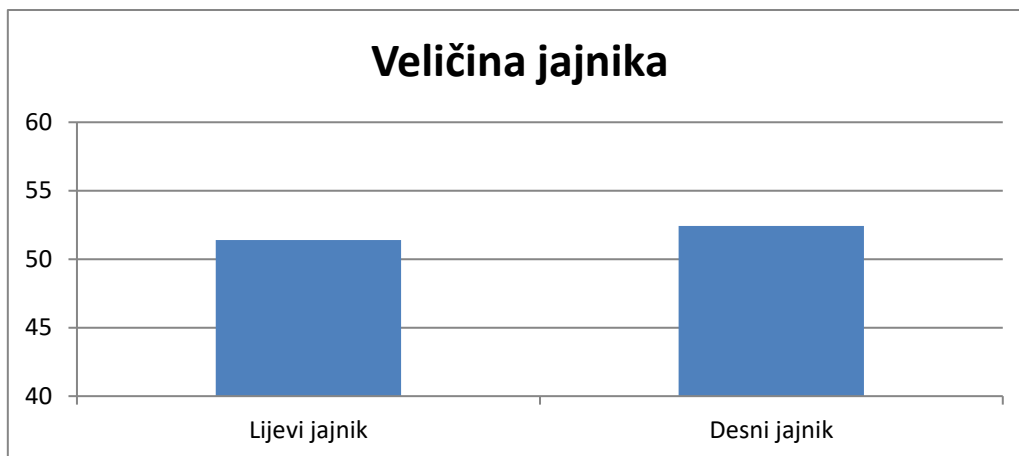
Srednje vrijednosti laboratorijskih pretraga i trajanje hospitalizacije

Pearsonovim korelacijskim testom ispitana je povezanost duljine hospitalizacije i srednjih vrijednosti sljedećih laboratorijskih parametara: eritrocita, hematokrita, albumina. Što se tiče duljine hospitalizacije i srednje vrijednosti broja eritrocita, nije nađena statistički značajna razlika ($p=0,08$). Međutim, pronađena je statistički značajna razlika u slučaju povezanosti vrijednosti hematokrita kod primitka u bolnicu i duljine boravka u bolnici ($p=0,04^*$). Navedeno znači da što je vrijednost hematokrita po prijemu u Kliniku veća to je i dulje trajanje hospitalizacije. Naime, više početne vrijednosti hematokrita govore u prilog težem obliku bolesti i potrebi za duljim liječenjem. Nadalje, što se tiče vrijednosti albumina, pokazana je statistička značajnost što su niže početne vrijednosti albumina to je dulja hospitalizacija, $p=0,002^*$.

Veličina jajnika i trajanje hospitalizacije

Na Slici 4. prikazana je srednja veličina lijevog i desnog jajnika pacijentica. Veličina jajnika je određena ultrazvučnim mjerenjem pri prijemu u bolnicu i izražena je u centimetrima kvadratnim (cm^2). Što se tiče lijevog jajnika, srednja vrijednost je bila $51,4 \pm 30,1 \text{ cm}^2$, od najmanje 5 cm^2 do najviše $110,3 \text{ cm}^2$, uz raspon od $105,3 \text{ cm}^2$. Srednja vrijednost veličine desnog jajnika je bila $52,4 \pm 28,6 \text{ cm}^2$, od najmanje 5 cm^2 , do najviše $128,3 \text{ cm}^2$, uz raspon od $123,3 \text{ cm}^2$.

Nadalje, Pearsonovim korelacijskim testom nije dokazana statistički značajna povezanost između veličine jajnika i duljine hospitalizacije, za lijevi jajnik je $p=0,2$, a za desni jajnik je $p=0,07$.



Slika 4. Veličina jajnika u centimetrima kvadratnim (cm²)

Liječenje sindroma hiperstimulacije jajnika

U liječenju OHSS-a koristi se 5% albumin, 20% albumin, fiziološke otopine (0,9% natrij klorid ili 5% glukoza), niskomolekularni heparin, diuretici Henleove petlje, 6% HES, manitol i dopaminski agonisti. Na Slici 5. vidljivo je koliko je ispitanica primalo pojedinu vrstu terapije. 24 ispitanice (66,7%) primale su 5% albumine, 7 ispitanica 20% albumine (19,4%), 32 ispitanice primale su fiziološku otopinu (88,9%), 14 je primalo heparin (38,9%), 4 ispitanice (11,1%) diuretike, njih 5 (13,9%) 6% HES, 4 manitol (11,1%) i konačno 8 ispitanica dopaminske agoniste (22,2%).

U terapiji OHSS-a se provodi i paracenteza, bilo punkcija ascitesa ili pleuralna punkcija. Vaginalna paracenteza je provedena kod jedne ispitanice (2,8%) i evakuirano je 1400 mL tekućine. Pleuralni izljev su imale 3 ispitanice (8,3%), međutim pleuralna punkcija je provedena kod 2, a u treće ispitanice je došlo do spontane resorpcije izljeva.



Slika 5. Liječenje sindroma hiperstimulacije jajnika

Tablica 6. prikazuje srednju vrijednost, raspon, najnižu i najvišu vrijednost broja dana tijekom kojih su ispitanice liječene 5% albuminom, 20% albuminom, 6% HES i manitolom.

Tablica 6. Liječenje sindroma hiperstimulacije jajnika

| terapija | MEAN | SD | MINIMUM | MAXIMUM |
|----------------------|------|------|---------|---------|
| 5% alb dana | 5,9 | 4,3 | 2 | 21 |
| 20% alb dana | 9,9 | 12,1 | 1 | 36 |
| 6% HES dana | 3,2 | 2,3 | 1 | 7 |
| manitol dana | 4,8 | 1,3 | 3 | 6 |
| dop agonisti dana | 5,4 | 2,1 | 2 | 8 |

alb- albumin, HES- hidroksetil škrob, dop agonisti- dopaminski agonisti

Trajanje hospitalizacije u odnosu s vrijednosti D-dimera i trajanjem liječenja niskomolekularnim heparinom

Trajanje hospitalizacije bilo je od najkraćih 2 dana do najdužih 47 dana i srednju vrijednost od 10,1 dana. Srednja vrijednost D-dimera pri prijemu u bolnicu je $2,4 \pm 1,4$ mg/L (Tablica 5.). Niskomolekularnim heparinom je liječeno 14 ispitanica (38,9%) (Slika 4.), a srednja vrijednost duljine liječenja heparinom je $10,6 \pm 10,5$ dana. Pearsonovim korelacijskim testom, dokazana je statistička značajnost u trajanju hospitalizacije i dužini liječenja heparinom i to $p < 0,01^*$. Što se tiče odnosa trajanja hospitalizacije i vrijednosti D-dimera pri prijemu u bolnicu, Pearsonovim korelacijskim testom nije pokazana statistička značajnost ($p = 0,8$).

Trajanje hospitalizacije u odnosu s dužinom liječenja dopaminskim agonistima

Kao što je već navedeno, srednja duljina hospitalizacije zbog OHSS-a bila je 10,14 dana. Što se tiče trajanja liječenja dopaminskim agonistima, srednja vrijednost je $5,4 \pm 2,1$ dana (Tablica 5.). Pearsonovim korelacijskim testom nije pokazana statistička značajnost u odnosu trajanja hospitalizacije i trajanja liječenja dopaminskim agonistima ($p = 0,7$).

Sindrom hiperstimulacije jajnika i dalje je najveća životno ugrožavajuća komplikacija stimulacije ovulacije u postupcima medicinski potpomognute oplodnje (23,25). Važno je znati da su i danas mogući smrtni ishodi zbog ove jatrogene komplikacije. Nizozemska studija procjenjuje kako se na 100 000 postupaka izvantjelesne oplodnje dogodi i do 6 smrtnih slučajeva povezanih uz indukciju ovulacije (36).

U radu je istražena incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika u KBC-u Split. Podaci su prikupljeni iz arhiva Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split, i to za šestogodišnje razdoblje, od 2011. godine do 2016. godine. Uključene su sve pacijentice koje su bile hospitalizirane u Klinici pod dijagnozom sindroma hiperstimulacije jajnika. Potrebno je naglasiti kako se hospitaliziraju samo pacijentice s umjerenim i teškim oblikom bolesti, većina pacijentica koje razviju blagu sliku ne zahtijevaju nikakvo liječenje osim mirovanja kod kuće i eventualne primjene dopaminskih agonista, ili se liječe preko dnevne bolnice infuzijskim otopinama. Za navedenu skupinu s blagim oblikom bolesti nemamo podataka o pojavnosti. Literatura definira umjereni oblik bolesti kao onaj u kojemu se uz povećanje opsega trbuha, uvećane jajnike, nelagodu, mučninu i povraćanje, pojavljuje i ultrazvučni nalaz ascitesa. Teški oblik uz sve navedeno ima i kliničke znakove ascitesa i/ili hidrotoraksa uz smetnje disanja, hemokoncentraciju i poremećaje koagulacije kao i znakove smanjene bubrežne perfuzije (37,38). Primjerice, u literaturi spominje se pojavnost blagog oblika, koji ne zahtijeva primitak u bolnicu niti posebno liječenje, od oko 20-30%, umjereni oblik se pojavljuje u 3-6%, a najteži oblik bolesti u 0,1-2% ciklusa indukcije ovulacije (25). Klemetti i suradnici su zabilježili incidenciju teškog oblika od 0,7-1,7% po ciklusu (23). Nadalje, Delvigne i Rozenberg u svojom preglednom članku navode pojavnost umjerenog oblika od 3-6%, a teškog oblika od 0,1-2% (32). Kasum i Orešković su u istraživanju pokazali pojavnost teškog oblika OHSS-a od 0,5-5% u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb (34). Iz navedenih podataka je vidljivo kako incidencija OHSS-a ne varira uvelike u različitim centrima. I u našem istraživanju se pokazalo kako je incidencija OHSS-a 2,7%, odnosno incidencija umjerenog oblika je 1,5%, a teškog oblika 1,2%.

Uz pojavnost OHSS-a, promatrali smo i dob ispitanica. Prosječna dob ispitanica u našem istraživanju je bila $31,9 \pm 4,1$ godina. Vrlo slična saznanja su pokazali Sousa i suradnici u svom recentnom istraživanju: srednja dob ispitanica sa OHSS-om je $32,8 \pm 3,5$ godina (28). Luke i suradnici su u svom istraživanju pokazali kako je srednja dob pacijentica koje su razvile blagi oblik OHSS-a $33 \pm 4,3$ godine, a srednja dob pacijentica koje su razvile težak oblik bolesti $33 \pm 4,4$ godine. Ispitanice iz kontrolne skupine, koje nisu razvile komplikaciju stimulacije

ovulacije imale su prosječno $35,6 \pm 4,6$ godina. Potonje upućuje kako je mlađa dob (<35 godina) rizični faktor za razvoj OHSS-a (39). U našem istraživanju, u dobi do 35 godina su bile 23 ispitanice, od toga je umjereni oblik bolesti imalo 6, a teški oblik 9 ispitanica. U dobi iznad 35 godina ($N=13$) umjereni oblik je imalo 6 ispitanica, a teški 7. Navedenim smo i na našoj populaciji potvrdili da je dob <35 godina rizični čimbenik za razvoj OHSS-a. Međutim, nije dokazana statistički značajna razlika između dobi ispitanica i težini bolesti.

Nadalje, naše ispitanice smo podijelili u dvije grupe, ovisno o tome jesu li imale rani ili kasni oblik bolesti. Rani oblik bolesti podrazumijeva razvoj kliničke slike 3. do 7. dan nakon injekcije hCG-a ili najkasnije 9 dana nakon aspiracije jajnih stanica. Kasni se oblik bolesti pak, razvija nakon 9. dana od aspiracije jajnih stanica. Rani oblik OHSS-a imalo je 84,6% naših ispitanica, a kasni 15,4%. Veći udio kasnog oblika bolesti su prijavili Mathur i suradnici, koji u svojim rezultatima navode da je 61,5% ispitanica imalo rani oblik, a čak 38,5% kasni oblik bolesti (40). Danas je kasni oblik OHSS-a sve rjeđi budući da se kod svake sumnje na mogući razvoj OHSS-a ide na zamrzavanje zametaka, i vraćanje istih u prirodnom ciklusu, te se na taj način potpuno izbjegava mogućnost razvoja kasnog oblika OHSS-a (32,41).

Što se tiče uzroka neplodnosti, Luke i suradnici su pokazali kako je najčešći uzrok neplodnosti i dalje muški čimbenik, i to 41% u umjerenom obliku i 33,4% u teškom obliku bolesti. U 22,4-29,5% slučajeva radi se o poremećaju ovulacije, i konačno, u 11,8-18,6% slučajeva o nepoznatom uzroku neplodnosti (39). U naših ispitanica su se pokazali vrlo slični rezultati: muški je čimbenik bio zastupljen u 38,5% parova, poremećaji ovulacije u 23,1% ispitanica, a nepoznat je uzrok u 15,4% ispitanica. Kombinacije muškog i ženskog čimbenika imalo je 19,2% ispitanih parova.

Također, ispitanicama su se prije postupka indukcije ovulacije (2.-5. dan menstruacijskog ciklusa) određivale bazalne vrijednosti sljedećih hormona: FSH, LH, PRL i AMH. Novija istraživanja se baziraju na određivanju bazalnih vrijednosti AMH i koriste ga za predviđanje razvoja OHSS-a. Na primjer, Šimunić navodi kako je uz vrijednost AMH ≥ 30 pmol/L rizik za razvoj OHSS-a 30-40%. Nadalje, Lee i suradnici navode kako je srednja vrijednost bazalno određenog AMH bila $5 \pm 0,5$ ng/mL ($35,7 \pm 3,6$ pmol/L). Također navode kako se vrijednost od 3,36 ng/mL pokazala kao najselektivnija u procjeni rizika od razvoja OHSS-a (25,42). Također, Jamil i suradnici pokazuju kako se vrijednost AMH može koristiti i kao predikcija za broj antralnih folikula i na taj način isto uputiti na pacijentice pod povećanim rizikom za hipereakciju na stimulaciju standardnim dozama gonadotropina (43). Naše su ispitanice imale srednju vrijednost bazalno određenog AMH $50,8 \pm 19,9$ pmol/L ($7,1 \pm 2,8$ ng/mL), od najnižih

10,7 pmol/L (1,5 ng/mL) do najviših 70,9 pmol/L (9,9 ng/mL). Vrijednosti AMH smo izrazili u dvije mjerne jedinice (pmol/L i ng/mL). Naime laboratorijski nalaz se dobije u pmol/L, i razlike u vrijednostima su uočljivije u ovoj mjernoj jedinici; a sve vrijednosti smo preračunali u ng/mL jer se ovom mjernom jedinicom koriste strani autori. Kod naših ispitanica promotrili smo odnos serumskih vrijednosti AMH i broj aspiriranih oocita, i nismo dobili statistički značajnu razliku. Ovaj rezultat tumačimo primjerenim stimulacijama, odnosno govori u prilog individualizacije postupaka stimulacije ovulacije. Smatramo da je svakako potrebno analizirati razine AMH jer da se to ne radi sigurno bi bilo puno više aspiriranih jajnih stanica po ciklusu i teških oblika bolesti. Više od 70% naših ispitanica je imalo razine AMH iznad rizičnih granica za razvoj OHSS-a. Oprez je potreban i kod žena koje imaju uredne vrijednosti AMH, jer kod jednog dijela postoji preosjetljivost FSH receptora i dođe do razvoja OHSS-a i na minimalne doze gonadotropina (44).

Sljedeće što smo promatrali su protokoli stimulacije ovulacije. Dobro je poznato da su analozi GnRH potpuno promijenili postupke stimulacije ovulacije. Naime, pojačala se stimulacija, povećao broj aspiriranih oocita i uspješnih embriotransfera. S druge strane, povećao se rizik od nastanka pretjeranog odgovora jajnika na stimulaciju i razvoja OHSS-a. Alama i suradnici su u svome istraživanju naveli osnovne razlike u korištenju agonističkog i antagonističkog protokola. Naime, prednosti antagonista su u tome što su potrebne niže doze FSH za stimulaciju ovulacije, nema nuspojava zbog negativnog djelovanja na koncentracije estrogena, kraće je trajanje ciklusa stimulacije, i što je najvažnije, niža je incidencija OHSS-a uz 50% smanjenje relativnog rizika (45). U našem istraživanju, promatrali smo koliko je ispitanica liječeno kojom vrstom terapije, 34,6% ispitanica je stimulirano agonistima GnRH, a 65,4% antagonistima GnRH. 15,4% ispitanica koje su primale agonistički protokol razvilo je umjereni oblik bolesti, a 19,2% ispitanica teški oblik bolesti. Od 65,4% ispitanica koje su primale antagonistički protokol, umjereni oblik bolesti je razvilo 42,3% ispitanica, a teški oblik bolesti 23,1% ispitanica. Vidimo kako se na našoj Klinici liječnici pridržavaju uputa o prevenciji OHSS-a i da se sve više žena stimulira antagonistima GnH. Naime kao što je već navedeno, prilikom stimulacije antagonistima GnRH moguće je za završnu maturaciju oocite iskoristiti agoniste GnRH umjesto hCG-a koji je odgovoran za razvoj OHSS-a (10,11,15,41). U našem istraživanju nismo se bavili usporedbom doza kao ni agonističkog i antagonističkog protokola i rizika za razvoj OHSS-a, jer je značajno manje pacijentica stimulirano agonistima, a i ti podaci su već poznati i dugo istraživani. Kod svih ispitanica korišten je gonadotropin FSH. Srednja vrijednost broja internacionalnih jedinica FSH je koje su ispitanice primile u

postupcima stimulacije ovulacije je $1977,8 \pm 881,9$, od najmanje 550 i.j. do najviše 5325 i.j. Nije dokazana statistička značajnost između doze FSH i veličine jajnika pri prijemu u bolnicu, kao ni između doze FSH i trajanja hospitalizacije. Za dvije posljednje korelacije je bitno napomenuti kako bi se statistička značajnost pokazala na većem uzorku. Kineska studija je pokazala kako više početne doze FSH dovode do povećanog rizika za razvoj OHSS-a, naime incidencija u grupi koja je primala 100 IU/d je bila 5%, a u grupi ispitanice koje su primale 200 IU/d 20% (46).

Kao što je već naglašeno, hospitaliziraju se umjereni i teški oblik bolesti (23,25,37). Pacijentice s blagim oblikom bolesti ne zahtijevaju bolničko liječenje, nego se otpuštaju kući uz upute: izbjegavanje težih fizičkih napora, odmor, dovoljnu hidraciju (unos bi trebao biti više od 1,5 litre vode dnevno), i upozorenje o ozbiljnosti stanja i mogućoj potrebi za bolničkim liječenjem. Eventualno im se u terapiju uvodi neki od dopaminskih agonista (47). Kod naših ispitanica promotрили smo trajanje hospitalizacije. Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je bila $10,1 \pm 10,1$ dana, od najkraće 2 dana do najduže 47 dana. Ovaj naš rezultat je vrlo sličan rezultatu stručnjaka Američkog društva za reproduktivnu medicinu, njihove su pacijentice s umjerenim i teškim oblikom bolesti u prosjeku 11 dana boravile u bolnici (48).

Nadalje, proučili smo srednje vrijednosti laboratorijskih parametara pri prijemu u bolnicu. Od laboratorijskih pretraga smo izdvojili broj eritrocita, vrijednost hemoglobina i hematokrita, ukupne proteine i albumine, ureju, kreatinin i D-dimere. Upravo vrijednosti broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita, autori koriste kako bi procijenili hemokoncentraciju i sklonost tromboembolijskim incidentima. Naime, vrijednost hematokrita u umjerenom stadiju bolesti je viša od 0,41 L/L, a u teškom stadiju se penje na iznad 0,5 L/L. Studija iz Varšave je pokazala kako je srednja vrijednost hematokrita bila 0,39 L/L i to je jako slično našim rezultatima (49). Nadalje, neki autori se vode vrijednosti hematokrita u odluci zahtijeva li pacijentica bolničko liječenje ili ne, pa tako u ispitanica koje imaju vrijednost hematokrita $>0,45$ L/L savjetuju hospitalizaciju (50). Naše ispitanice su imale srednju vrijednost hematokrita od 0,40 L/L i to pokazuje kako se hospitaliziraju upravo pacijentice koje imaju umjereni i teški oblik bolesti i kako se naši liječnici pridržavaju vodećih smjernica. Također smo istražili povezanost vrijednosti hematokrita na prvi dan prijema u bolnicu i trajanje same hospitalizacije. Pronađena je statistička značajnost, to jest što je viša početna vrijednost hematokrita, to su ispitanice dulje boravile u bolnici, i to tumačimo time što više početne vrijednosti hematokrita govore u prilog težem obliku bolesti i potrebi za dužim nadoknadama volumena. Jakimiuk i suradnici su pokazali kako je srednja vrijednost ukupnih proteina $62,5 \text{ SD} \pm 5,7 \text{ g/L}$ što je slično

našem rezultatu od $65,3 \text{ SD} \pm 5,6 \text{ g/L}$ (48). Od toga broja, vrijednost albumina je bila $36,4 \text{ g/L}$, a strani autori su prijavili srednju vrijednost od $39,4 \text{ g/L}$ (49). Istražili smo i povezanost serumskih albumina sa srednjom vrijednosti duljine boravka u bolnici, i pokazalo se statistički značajno da što su niže početne vrijednosti serumskih albumina, to je dulje trajanje hospitalizacije. Također rezultat tumačimo težom kliničkom slikom kod pacijentica koje su imale hipoalbuminemiju i dužu potrebu za nadoknadama koloida i liječenju svih drugih nuspojava pada koloidno-osmotskog tlaka (ascites, pleuralni izljev, edem, oligurija-anurija, hipotenzija i drugo..). Posebno ozbiljna komplikacija OHSS-a su venske tromboembolije koje se javljaju u 0,78% slučajeva hiperstimulacije (27). Zbog navedenoga većini se pacijentica pri prijemu određuje vrijednost D-dimera kako bi se predvidjeli mogući incidenti. Srednja vrijednost ispitivanog parametra u naših ispitanica je bila $2,4 \text{ uz SD} \pm 1,4 \text{ mg/L}$. Zanimljiv je širok raspon izmjerenih vrijednosti za koji se pokazao od $0,3 \text{ mg/L}$ do čak $5,7 \text{ mg/L}$. Yang i suradnici u svom prikazu slučaja opisuju akutnu cerebrovaskularnu tromboemboliju. Ovaj slučaj je zanimljiv jer je pacijentica pri prijemu imala vrijednost D-dimera od $0,6 \text{ mg/L}$, i već drugi dan razvila neurološku simptomatologiju uz vrijednost D-dimera od $5,3 \text{ mg/L}$ (27). Potonje govori u prilog tome kako je oprez liječnika opravdan jer se klinička slika jako brzo razvije i tada je već obično kasno za ikakvu reakciju. Nadalje, promatrali smo povezanost izmjerenih vrijednosti D-dimera u odnosu s duljinom trajanja liječenja niskomolekularnim heparinom i u odnosu s trajanjem hospitalizacije. Heparinom je liječeno 14 ispitanica (38,8%), a srednja vrijednost dužine liječenja je bila $10,6 \pm 10,5$ dana. U našem istraživanju pokazali smo statističku značajnost u trajanju hospitalizacije i dužini liječenja heparinom. To tumačimo time što su bolesnice koje su dulje bile hospitalizirane sigurno imale teži oblik bolesti, a teži oblik bolesti se češće komplicira venskim tromboembolijama i zbog toga su duže liječene heparinom. Što se tiče odnosa trajanja hospitalizacije i vrijednosti D-dimera, nije pokazana statistički značajna razlika, i to zbog toga što nismo imali dovoljno velik uzorak da bismo mogli dokazati ovu korelaciju, niti su sve pacijentice u obradi imale ovu pretragu. U literaturi se preporuča da se pacijenticama s teškim oblikom hiperstimulacije preventivno u terapiju uvede niskomolekularni heparin (31,51).

Što se tiče bolničkog liječenja OHSS-a, naglasak je na održavanju cirkulirajućeg volumena krvi (hematokrit bi trebalo održavati ispod $0,40 \text{ L/L}$), sprečavanju tromboembolijskih incidenata i održavanju bubrežne funkcije (47,50). Najčešće se provodi nadoknada volumena fiziološkim otopinama 5% glukoze ili 0,9% natrij klorida ili koloidnim otopinama 5 i 20% albumina i 6% HES-om. Novije studije navode kako je potreban oprez pri nadoknadi albumina

jer se može dogoditi paradoksalan učinak i albumini mogu kroz pretjerano propusne krvne žile difundirati u ekstravaskularne prostore, dodatno povećavajući ascites i/ili pleuralni izljev (25,34). Otopine 6% HES-a imaju prednost jer su molekule veće molekularne mase i teže difundiraju ekstravaskularno (25,50). Kod naših ispitanica promatrali smo frekvenciju to jest koliko je ispitanica primalo pojedinu vrstu terapije, kao i prosječnu dužinu terapije. 24 ispitanice (66,7%) primale su 5% albumine, 7 ispitanica 20% albumine (19,4%), 32 ispitanice primale su fiziološku otopinu (88,9%), 14 je primalo niskomolekularni heparin (38,9%), 4 ispitanice (11,1%) diuretike, njih 5 (13,9%) 6% HES, 4 manitol (11,1%) i konačno 8 ispitanica dopaminske agoniste (22,2%). Iz rezultata je vidljivo kako je najviše pacijentica primalo fiziološke otopine, upravo zato što ih je najviše imalo umjereni oblik bolesti i potrebu za nadoknadom intravaskularnog volumena to jest za smanjenjem hemokoncentracije. Vidimo također da je ukupno 31 pacijentica primala albumine, i to se tumači time što su sve pacijentice primljene s ascitesom i hipoalbuminemijom, te je rađena korekcija ovih nalaza 5 i 20% albuminom. Prosječan broj dana liječenja 5% albuminom je bio $5,9 \pm 4,3$ dana; a 20% albuminom $9,9 \pm 12,1$ dana. Vidimo da su pacijentice koje su liječene 20% albuminom dulje dana primale svoju terapiju, i smatramo da je to zbog toga što su one imale težu kliničku sliku. Nadalje, novije studije pokazuju kako je u ovih bolesnica snižena razina dopamina i kako bi upravo to moglo doprinositi povećanoj vaskularnoj permeabilnosti. Naime, smatra se kako dopamin smanjuje ekspresiju receptora za vaskularni endotelni čimbenik raste. Autori navode kako profilaktička primjena karbegolina statistički značajno smanjuje pojavnost hiperstimulacije, ali ne i težinu bolesti u slučajevima teškog oblika hiperstimulacije (35). U mnogim studijama se pokazalo kako je preporučljiva preventivna doza od 0,5 mg karbegolina dnevno počevši od dana kada pacijentice prime hCG pa naredna 1-3 tjedna (34,52). U našem istraživanju se pokazalo kako je svega 8 pacijentica primalo dopaminske agoniste, i to mahom pacijentice koje su bile liječene u 2016. godini, što govori u prilog tome kako se ovaj novi oblik terapije implementira i u naše bolničke protokole. Ove su pacijentice bile liječene prosječno $5,4 \pm 2,1$ dana, i nije dokazana statistička značajnost u korelaciji trajanja bolničkog liječenja i dužine terapije dopaminskim agonistima. Navedeno kritički tumačimo malim uzorkom u našem istraživanju, ali treba svakako uzeti u obzir i već spomenuto kako su se dopaminski agonisti pokazali izvrsni u prevenciji OHSS-a, to jest kod već razvijene kliničke slike nemaju željeni učinak. Također, pacijenticama se ordiniraju diuretici, ali uz oprez kako ne bi doveli do dodatnog sniženja intravaskularnog volumena, tako da Kwik i autori preporučuju uvođenje diuretika u terapiju tek kada hematokrit dosegne 0,36-0,38 L/L (47). Diureticima se nastoji održati glomerularna filtracija, a pokazalo se kako i niske doze dopamina mogu povoljno

djelovati na protok krvi kroz bubrege i posljedično glomerularnu filtraciju (46). Kao što je već spomenuto, pacijenticama koje imaju tešku kliničku sliku, hemokoncentraciju i poremećene testove koagulacije, se savjetuje obavezno nošenje kompresivnih čarapa, mobilizacija i niskomolekularni heparin (53). Niskomolekularni heparin je primalo 14 naših ispitanica pacijentica, i to upravo one koje su imale povišene vrijednosti D-dimera i hematokrit. Srednja dužina terapije heparinom je bila $10,6 \pm 10,5$ dana. Konačno, i paracenteza je oblik terapije OHSS-a. Ona se preporuča ukoliko je potrebno simptomatsko olakšanje tegoba, ako je ascites prevelik- uzrokuje bol ili poremećaje disanja, te ukoliko postoji poremećaj bubrežne funkcije, bilo oligurija ili porast kreatinina (54). Od naših ispitanica kod jedne je provedena vaginalna paracenteza i evakuirano je 1400 mL tekućine. Ta je pacijentica imala teški oblik OHSS-a, i u bolnici je boravila 13 dana, od toga 6 dana u Jedinici intenzivnog liječenja. Ulazni laboratorijski nalazi su otkrili hemokoncentraciju, $5,16 \times 10^{12}/L$ eritrocita, hemoglobin je bio 161g/L, a hematokrit 0,44 L/L. Imala je hipoalbuminemiju, sa samo 36 g/L albumina. Nakon paracenteze kroz 8 dana joj je davana nadoknada 5 i 20% albumina, a kroz 3 dana 6% HES. Sve navedeno pokazuje kako je paracenteza rezervirana za najteže oblike bolesti. Tri od naših ispitanica imale su pleuralni izljev, međutim kod dvije je urađena torakocenteza, a kod treće je došlo do samostalne resorpcije izljeva. Ove su se pacijentice prezentirale s teškoćama disanja, dispnejom i suhim kašljem. Srivali i suradnici upozoravaju kako je uvijek potrebno napraviti pretrage koagulacijskog sustava i radiološke pretrage prsnog koša kako bi se razlučila ova klinička slika s mogućim nastankom plućne embolije (55).

-

6. ZAKLJUČCI

Analizom dostupne dokumentacije 36 pacijentica zaprimljenih na bolničko liječenje pod dijagnozom sindroma hiperstimulacije jajnika na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2016. godine, dobiveni su sljedeći rezultati:

Incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split je 2,7%. Od toga je incidencija umjerenog oblika 1,5% (55,6%), a teškog 1,2% (44,4%). Navedena incidencija je u skladu s incidencijom u ostalim centrima u Republici Hrvatskoj i u svijetu.

U Jedinici intenzivnog liječenja je boravilo 5 pacijentica (13,9%), i to od najkraće 2 dana do najduže 25 dana.

Rani oblik bolesti imalo je 84,6% ispitanica, a kasni 15,4%. Rezultat potvrđuje provođenje kvalitetnih mjera prevencije kasnog oblika OHSS-a.

Prosječna dob ispitanica je bila $31,9 \pm 4,1$ godina, najmlađa pacijentica je imala 25 godina, a najstarija 40. U dobi do 35 godina bile su 23 oboljele, a iznad 35 godina 13 oboljelih. Navedeno govori u prilog da je dob <35 godina rizični čimbenik za razvoj OHSS-a. Nije pronađena statistička značajnost u korelaciji dobi i težini kliničke slike.

Više bazalne vrijednosti AMH se nisu pokazale kao prediktor većeg broja oocita koje će biti aspirirane, kao ni rizični čimbenik za teži oblik bolesti ili dulje trajanje hospitalizacije.

Više bazalne vrijednosti FSH nisu povezane s težim oblikom bolesti niti s duljim trajanjem hospitalizacije.

Od 9 ispitanica na agonističkom protokolu, njih 5 je razvilo teški oblik bolesti. Potonje potvrđuje veći rizik za razvoj teškog oblika OHSS-a uz agonistički protokol.

Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije je bila $10,1 \pm 10,1$ dana, od najmanje 2 do najviše 45 dana.

Pronađena je statistička značajnost u izmjerenim vrijednostima hematokrita pri prijemu u bolnicu i trajanju hospitalizacije. Hematokrit može poslužiti kao predikcija za trajanje boravka u bolnici, što su više početne vrijednosti hematokrita to je dulje bolničko liječenje.

Postoji statistički značajna povezanost u serumskim vrijednostima albumina i trajanju hospitalizacije, naime, što su niže početne vrijednosti albumina bolničko liječenje traje duže.

Više serumske vrijednosti D-dimera pri prijemu u bolnicu ne koreliraju s trajanjem bolničkog liječenja niti s težinom oblika OHSS-a.

Nije pronađena statistički značajna razlika u trajanju bolničkog liječenja i ultrazvučnoj veličini jajnika pri prijemu u bolnicu.

Vaginalna paracenteza je provedena kod jedne ispitanice (2,8%). Pleuralni izljev su imale 3 ispitanice, međutim torakocenteza je provedena kod dvije ispitanice.

Niskomolekularnim heparinom je liječeno 38,9% ispitanica, a srednja vrijednost duljine liječenja je bila $10,6 \pm 10,5$ dana. Dokazana je statistička značajnost u duljini liječenja heparinom i trajanju hospitalizacije. Pacijentice koje su liječene heparinom su imale teži oblik bolesti i zahtijevale dulje bolničko liječenje. Indirektno, poremećaj koagulacije može poslužiti kao predikcija za teži oblik bolesti i potrebu za duljim liječenjem.

Kod pacijentica koje su liječene dopaminskim agonistima nije zabilježeno kraće trajanje hospitalizacije, što potvrđuje da se ova terapija treba provoditi kao prevencija razvoju OHSS-a.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 349-57.
2. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 119-40.
3. Bauman R. Obrada i terapija neplodnosti. Medicina. 2009;45:300-12.
4. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:66.
5. Anderson K, Niesenblatt V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50:8–20.
6. Randić Lj. Značenje prirodnog snižavanja plodnosti tijekom reprodukcijskog razdoblja života. Gynaecol Perinatol. 2009;18:113–7.
7. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WK, Sauer PJ, Land JA i sur.: The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a dutch population-based birth-cohort study: the GECKO drenthe study. Hum Reprod. 2012;27:583-93.
8. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod. 1998;13:1502-5.
9. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstet Gynecol. 2007;110:1050–8.
10. Šimunić V. Kliničke smjernice za medicinski potpomognutu oplodnju. Medix. 2013;104-105:132-46.
11. Šimunić V. Medicinski potpomognuta oplodnja. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012.str. 471-8.
12. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja i druge metode potpomognute oplodnje u čovjeka. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 357-67.
13. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja-in vitro fertilizacija. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 485-503.
14. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. N Engl J Med. 2009;360:236-43.

15. Radaković B. Stimulacija ovulacije. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 443-67.
16. Jamil Z, Fatima SS, Cheema Z, Baig S, Choudhary RA. Assessment of ovarian reserve: Anti-Mullerian hormone versus follicle stimulating hormone. *J Res Med Sci.* 2016;21:100.
17. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:685–718.
18. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely?. *Hum Reprod.* 2006;21:2729–35.
19. Matijević R, Vrčić H, Pasini J, Makar-Aušperger K. Urogenitalni sustav i spolni hormoni. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 336-44.
20. Vrhovac R, Belev B, Anić B, Makar-Aušperger K, Ostojić Kolonić S. Zloćudni tumori i imunomodulacija. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 532-5.
21. Kaštelan D, Giljević Z, Koršić M. Sustavni hormoni izuzevši spolne. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 362-6.
22. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3:137.
23. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod.* 2006;20:3293–300.
24. Kasum M. Višepłodove trudnoće nakon izvantjelesne oplodnje. *Gynaecol Perinatol.* 2009;18:23–9.
25. Kasum M. Sindrom hiperstimulacije jajnika. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 555-66.
26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90:188-93.
27. Yang S, Li R, Chen XN, Fu Y, Yi M, Ma CH i sur. Acute Cerebral Thrombosis Following Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Case Report. *Chin Med J.* 2015;128:3383-4.
28. Sousa M, Cunha M, da Silva JT, Oliveira C, Silva J, Viana P i sur. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:66.

29. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome — views and ideas. *Hum Reprod.* 1997;12:1129–37.
30. Cerrillo M, Pacheco A, Rodriguez S, Gomez R, Delgado F, Pellicer A i sur. Effect of GnRH agonist and hCG treatment on VEGF, angiopoietin-2, and VE-cadherin: trying to explain the link to ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95:2517-9.
31. Danolić D, Kasum M, Puljiz M, Alvir I, Tomica D, Mamić I i sur. The risk of hypercoagulability in ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat.* 2015;54:186-92.
32. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update.* 2002;8:559-77.
33. Kasum M, Orešković S. New insights in prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat.* 2011;50:281-8.
34. Kasum M, Orešković S. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: new insights. *Acta Clin Croat.* 2010;49:421-7.
35. Kilic N, Ozdemir O, Cevdet Basar H, Demircan F, Ekmez F, Yucel O. Carbegoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycles: A randomized controlled study. *Avicenna J Med.* 2015;5:123-7.
36. Braat DD, Schutte JM, Bernardes RE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod.* 2010;25:1782-6.
37. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4:70–5.
38. Genazzani AR, Monteleone P, Papini F, Artini PG. Pharmacotherapy of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010;11:2527-34.
39. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effects on assisted reproductive technology treatment and outcome. *Fertil Steril.* 2010;94:1399-404.
40. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:901-7.
41. Shannon C, Shmorgun D, Claman P. Joint SOGC-CFAS Clinical Practice Guidelines Committee. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:1024–33.
42. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN i sur. Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23:160-7.

43. Jamil Z, Fatima SS, Cheema Z, Baig S, Choudhary RA. Assessment of ovarian reserve: Anti-Mullerian hormone versus follicle stimulating hormone. *J Res Med Sci.* 2016;21:100.
44. Rodien P, Bleau I, Vasseur C. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) due to mutations in the follicle-stimulating hormone receptor. *Ann Endocrinol.* 2010;71:206-9.
45. Alama P, Bellver J, Vidal S, Giles J. GnRH analogues in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11:107–16.
46. Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Comparison of two dosages of recombinant human follicle-stimulating hormone in Chinese women undergoing controlled ovarian stimulation: prospective randomised double-blind study. *HKMJ* 2000;6:368-74.
47. Kwik M, Karia S, Boothroyd C. Consensus statement on treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:413–9.
48. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106:1634-7.
49. Jakimiuk AJ, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochemica et biologica.* 2007;45:105-8.
50. Aboulghar M. Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2010;28:532–9.
51. Jozwik M. The mechanism of thromboembolism in the course of ovarian hyperstimulation syndrome. *Dev. Period Med.* 2012;16:269-71.
52. Kalampokas T, Creatsas G, Kalampokas E. Cabergoline as treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:98–100.
53. Shmorgun D, Claman P. Joint SOGC–CFAS Clinical Practice Guidelines Committee. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:1156–62.
54. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil steril.* 1992;58:249-61.
55. Srivali N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Caples SM. Unusual cause of pleural effusion: ovarian hyperstimulation syndrome. *QJM.* 2016;109:197-8.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio odrediti incidenciju sindroma hiperstimulacije na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split, kao i karakteristike i rizike za razvoj OHSS-a. Također, obrađen je način liječenja i dužina boravka pacijentica sa sindromom hiperstimulacije jajnika u KBC-u Split.

Ispitanice i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje je uključeno 36 pacijentica liječenih na Klinici pod dijagnozom OHSS-a u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2016. godine. Statističke analize su provedene koristeći programski paket SPSS- Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY).

Rezultati: Incidencija OHSS-a u KBC-u Split je 2,7%, od toga je umjereni oblik razvilo 55,6% ispitanica, a teški oblik 44,4% ispitanica. Prosječna dob ispitanica je bila $31 \pm 4,1$ godina. Ne postoji statistički značajna razlika u težini oblika bolesti i dobi pacijentica. Rani oblik bolesti imalo je 84,6% pacijentica, a kasni 15,4%. Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije je 10,1 dan. Nadalje, 72,2% ispitanica je neplodnost liječilo u Centru za potpomognutu oplodnju KBC-a Split, a 27,8% ispitanica u drugim ustanovama. Nema statistički značajne razlike u mjestu stimulacije ovulacije i težini oblika bolesti. Od ostalih rezultata treba naglasiti kako se bazalne vrijednosti AMH i FSH prije postupaka stimulacije ovulacije nisu pokazale prediktivnim za težinu oblika OHSS-a kao ni za trajanje bolničkog liječenja. Zatim, u liječenju neplodnosti, 34,6% naših ispitanica je prolazilo agonistički protokol, a čak 65,4% antagonistički protokol. Nije dokazana statistički značajna razlika u korištenom protokolu, bilo agonističkom ili antagonističkom i težini oblika bolesti. Također, sve su ispitanice u liječenju neplodnosti primale FSH. Srednja vrijednost primljenog FSH je bila $1977,8 \pm 881,9$ i.j. ne postoji statistički značajna razlika u dozi FSH i težini oblika OHSS-a ili trajanju hospitalizacije. Nadalje, od laboratorijskih parametara, značajnima su se pokazale serumske vrijednosti hematokrita i albumina pri prijemu u bolnicu. Naime, što su više početne vrijednosti hematokrita i što je niža početna vrijednost albumina, dulje je trajanje bolničkog liječenja. Serumska vrijednost eritrocita pri prijemu u bolnicu nije se pokazala značajnom u korelaciji s trajanjem bolničkog liječenja. Ultrazvučna veličina jajnika pri prijemu nije statistički značajna u korelaciji s trajanjem bolničkog liječenja. U terapiji OHSS-a 5% albumine je primalo 66,7% ispitanica (N=24), 20% albumine 19,4% (N=7) ispitanica, 88,9% (N=32) ispitanica je primalo fiziološke otopine, 38,9% (N=14) heparin, 11,1% (N=4) diuretike, 13,9% (N=5) HES i 22,2% (N=8) dopaminske agoniste. Vaginalna paracenteza je provedena kod 1 ispitanice. Pleuralni izljev su imale 3 ispitanice (8,3%), a torakocenteza je provedena kod dvije. Od navedenih lijekova značajnim u predikciji trajanja bolničkog liječenja se pokazala potreba za liječenjem

niskomolekularnim heparinom. Za trajanje liječenja dopaminskim agonistima nije se pokazala statistička značajnost u korelaciji s trajanjem bolničkog liječenja.

Zaključci:

Incidencija sindroma hiprstimulacije jajnika u KBC-u Split je 2,7%. Od toga je incidencija umjerenog oblika 1,5%, a teškog oblika 1,2%. U Jedinici intenzivnog liječenja je boravilo 5 pacijentica (13,9%). Rani oblik bolesti je imalo 84,6% ispitanica, a kasni oblik bolesti 15,4%. Prosječna dob ispitanica je bila $31,9 \pm 4,1$ godina. U dobi do 35 godina su bile 23 oboljele, a iznad 35 godina 13 oboljelih. To potvrđuje dob <35 godina kao rizični čimbenik za razvoj OHSS-a. U pacijentica koje su neplodnost liječile u privatnim poliklinikama podjednaka je zastupljenost umjerenog i teškog oblika bolesti. Bazalne serumske vrijednosti FSH kao ni AMH nisu pokazale povezanost s težim oblikom OHSS-a niti s duljim trajanjem hospitalizacije. Agonistički protokol je prošlo 34,6% ispitanica, a antagonistički protokol 65,4% ispitanica. Postoji veći rizik za razvoj teškog oblika OHSS-a uz agonistički protokol. Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije je bila $10,1 \pm 10,1$ dana. Što se tiče laboratorijskih nalaza, pronađena je statistička značajnost u serumskim vrijednostima hematokrita i albumina i trajanju hospitalizacije. Naime, što su više početne vrijednosti hemtokrita dulje je trajanje bolničkog liječenje. Također, što su niže početne serumske vrijednosti albumina, dulje je trajanje bolničkog liječenja. Više serumske vrijednosti D-dimera ne koreliraju s trajanjem hospitalizacije. Nadalje, dokazana je statistička značajnost u duljini liječenja heparinom ($10,6 \pm 10,5$ dana) i trajanju hospitalizacije. Pacijentice koje su liječene heparinom imale su teži oblik bolesti i zahtijevale su dulje liječenje. Kod pacijentica koje su liječene dopaminskim agonistima nije zabilježeno kraće trajanje hospitalizacije, što znači da dopaminske agoniste treba koristiti kao preventivnu formu liječenja.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Incidence, course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in the Center for human reproduction, University Hospital of Split

Objective: In this research we analysed the incidence, characteristics, treatment and risk factors of the ovarian hyperstimulation syndrome in University Hospital of Split during the period 2011.-2016.

Design: Retrospective study

Patients and methods: 36 women with diagnosed ovarian hyperstimulation syndrome hospitalized in our Clinic during 2011.-2016. were included in this study. We analysed age, aetiology of infertility, stimulation protocols, hormone levels: FSH, LH, AMH. In addition, the basic laboratory parameters were also studied: erythrocytes, haemoglobin, hematocrit, D-dimer, urea, creatinine, total protein and albumin. Likewise, we analyzed the ultrasonography, treatment methods and days of hospitalisation. Some correlations were also observed: AMH serum levels and duration of hospitalization, FSH serum levels and severity of OHSS, stimulation protocols and severity of OHSS, ovarian size and duration of hospitalization.

Results: Incidence of OHSS in University Hospital of Split is 2,7% (N=36). 55,6% of women had moderate form of OHSS, and 44,4% severe form. Average women's age was $31 \pm 4,1$ years. There was no statistically significant difference between women's age and severity of OHSS. Early form of OHSS had 84,6% and late form 15,6% women. 10,1 days was mean of duration of hospitalization. There is no statistically significant difference between basal serum AMH and FSH levels and severity of OHSS or duration of hospitalization. Furthermore, there was no statistically significant difference between stimulation protocols, either agonist (34,6% of women) or antagonist (65,4% of women) and severity of OHSS. Also, all women had received FSH in stimulation protocols. Mean dose of FSH was $1977,8 \pm 881,9$ IU, and there was no statistically significant difference between doses of FSH and severity of OHSS. Statistically significant difference was found in hematocrit ($p= 0,04$) and albumin ($p= 0,002$) serum levels. Also, women on low molecular weight therapy statistically had longer duration of hospitalization.

Conclusion:

Incidence of OHSS in University Hospital of Split is similar to other centers in Croatia and worldwide. Late form of the disease had only 15,4% of patients, thanks to prevention measures. In the group of women younger than 35 years were 23 patients, and this confirms that age

younger than 35 years is a risk factor. On the other hand, there is no statistically significant difference between age and severity of OHSS. Patients who had infertility treatment in private polyclinics had the same incidence of moderate and severe form of OHSS. Women on agonistic protocols had greater risk of developing severe form of OHSS. Patients on low molecular weight heparin therapy had severe form of OHSS, and needed longer duration of hospitalization. Dopamin agonists do not correlate with the duration of hospitalization, because they should be used for preventing OHSS, not for treatment of fully developed OHSS.

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Zdenka Šitum

Datum i mjesto rođenja: 4. srpnja 1992. godine, Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Mandalinski put 7, 21000 Split

Telefon: (+385) 99 696 1480

E-mail: zdenka.situm@yahoo.com

OBRAZOVANJE:

1999.-2007. Osnovna škola "Marjan", Split

2007.-2011. IV. Gimnazija "Marko Marulić", Split

2011.-2017. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

Aktivno se služim engleskim, pasivno talijanskim jezikom.